

BEST AVAILABLE COPY

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



PCT

**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

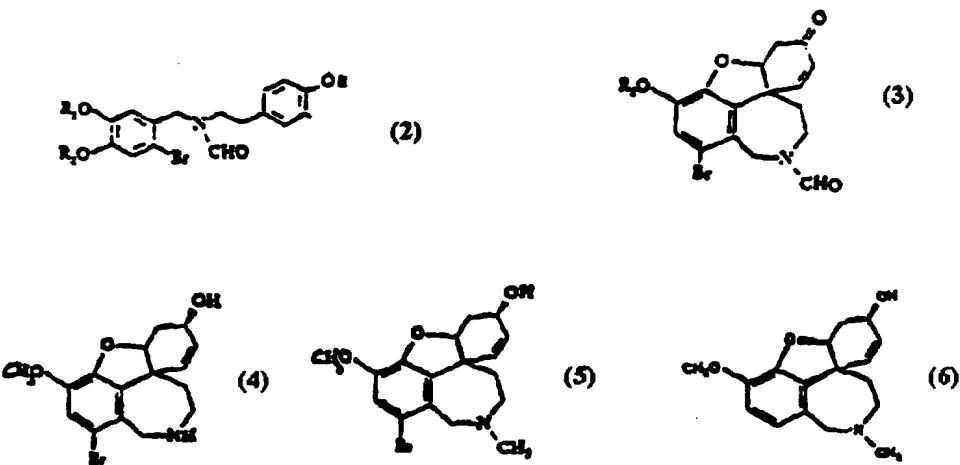
(51) Internationale Patentklassifikation 6 : C07B 53/00, C07C 217/58, C07D 491/06 // (C07D 491/06, 307:00, 223:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/12692 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Mai 1996 (02.05.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT95/00208			(81) Bestimmungsstaaten: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, UG, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO Patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Oktober 1995 (23.10.95)			
(30) Prioritätsdaten: A 1980/94 21. Oktober 1994 (21.10.94) AT 08/487,102 7. Juni 1995 (07.06.95) US			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): WALDHEIM PHARMAZEUTIKA GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Landegger Strasse 7, A-2491 Neufeld (AT).			Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): CZOLLNER, Laszlo [AT/AT]; Landeggerstrasse 7, A-2491 Neufeld (AT). FRÖHLICH, Johannes [AT/AT]; Arbeitergasse 50, A-1050 Wien (AT). JORDIS, Ulrich [AT/AT]; Hofzeile 6, A-1190 Wien (AT). KÜENBURG, Bernhard [AT/AT]; Billrothstrasse 39/3/10, A-1190 Wien (AT).			
(74) Anwälte: BEER, Otto usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).			

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING DERIVATIVES OF 4a,5,9,10,11,12, -HEXAHYDRO-6H-BENZOFURO[3a,3,2-cf][2]BENZAZEPINE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM HERSTELLEN VON DERIVATEN DES 4a,5,9,10,11,12,-HEXAHYDRO-6H-

(57) Abstract

The proposal is for a process for producing derivatives of 4a,5,9,10,11,12,-hexahydro-6H-benzofuro[3,2-ef][2]benzazepine facilitating in particular the production of galanthamine (6) via the novel bromine-N-demethyl galanthamine (4) and the novel bromine galanthamine (5). In this process, the compound (2) is oxidatively cyclised into the compound (3). The compound (3) is diastereo-selectively reduced by L-selectrides to the novel bromine-N-demethyl galanthamine (4) without the formation of detectable quantities of epibromine-N-demethyl galanthamine. The novel bromine galanthamine (5) is obtained by methylation, from which by separation of bromine (+/-) galanthamine (6) is prepared (as a tartrate). The process shown in the reaction scheme is carried out on the industrial scale.



of bromine (+/-) galanthamine (**6**) is produced. Pure enantiomers can be demonstrated by precipitation as a salt of a chiral acid (especially a tartrate). The process shown in the reaction diagram below gives high yields and pure products at all stages and can thus be conducted on the industrial scale.

BEST AVAILABLE COPY

(57) Zusammenfassung

Vorgestellt wird ein Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3,2-ef][2]benzazepins, das insbesondere das Herstellen von Galanthamin (6) über das neue Brom-N-demethylgalanthamin (4) und das neue Bromgalanthamin (5) erlaubt. Bei diesem Verfahren wird die Verbindung (2) oxidativ zur Verbindung (3) cyclisiert. Die Verbindung (3) wird mit L-Selektride diastereoselektiv zu dem neuen Brom-N-demethylgalanthamin (4) ohne Bildung nachweisbarer Mengen von Epi-brom-N-demethylgalanthamin reduziert. Durch Methylierung wird das neue Bromgalanthamin (5) gewonnen, aus dem durch Abspalten von Brom rein dargestellt werden. Das Verfahren gemäß dem unten wiedergegebenen Reaktionsschema ergibt in allen Stufen hohe Ausbeuten und reine Produkte, so daß es in industriellem Maßstab ausgeführt werden kann.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

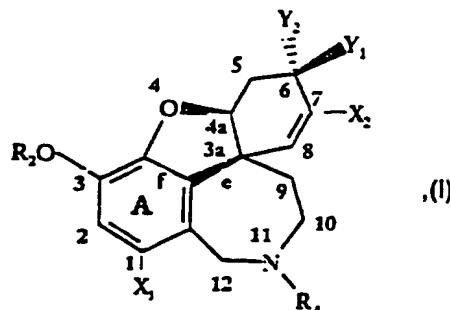
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäß dem PCT veröffentlichen.

AT	Oesterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Konigreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins

Die Erfindung betrifft Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-5 benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (I)

10



15 oder von Salzen derselben, worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte und gegebenenfalls durch beispielsweise wenigstens ein Halogen substituierte Alkylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkenylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkinylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Aralkyl- oder Aryloxyalkylgruppe, 20 dessen Alkylkette gegebenenfalls verzweigt und dessen aromatischer Kern gegebenenfalls substituiert ist, Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl bedeutet oder Y_1 und Y_2 gemeinsam =O bedeuten und

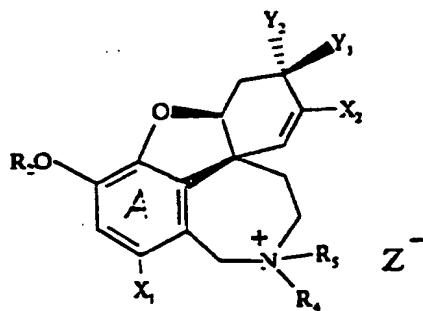
25

worin A einen Benzolkern bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkoxygruppe, durch Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch mehrere gleiche oder unterschiedliche Halogene, wenigstens eine durch ein Halogen oder durch mehrere gleichen oder unterschiedlichen Halogene substituierte Alkylgruppe, wie Chlormethyl und Trifluormethyl, wenigstens eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe und/oder wenigstens eine Hydroxygruppe, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, Nitrogruppe, Nitrilgruppe, Alkylaminogruppe, Arylaminogruppe, Aldehydgruppe, Carbonsäuregruppe, sämtliche Derivate der Carbonsäuregruppe, wie Ester, Amide, Halogenide, substituiert ist.

Die Erfindung betrifft weiters Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

40

5



- 10 worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 sowie A die oben bei Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, Z^- ein organisches Anion einer pharmazeutisch verwendbaren Säure, wie Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat oder ein anorganisches Anion, wie Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat, Chlorat, R_5 Wasserstoff, Formyl, unsubstituiertes oder durch wenigstens ein Halogen substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl oder Aralkyl carbonyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl bedeutet.
- 15 20 Bevorzugte Bedeutungen der Substituenten R_1 - R_6 , $X_{1,2}$, $Y_{1,2}$ sind:
- 25 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 : Wasserstoff, unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, oder jede Kombination dieser Reste

25 X_1 , X_2 : H, F, Cl, Br, J-, t-Butyl sowie jede Kombination,

Y_1 , Y_2 : H, O- R_6 , sowie Y_1 und Y_2 =O,

- 30 R_4 , R_5 : die für R_1 , R_2 , R_3 , R_6 genannten, bevorzugten Bedeutungen und unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl.

35 Galanthamin ist ein vorwiegend in Pflanzen vom Typus Amaryllidaceae vorkommendes, Alkaloid mit hoher pharmakologischer Aktivität. Hervorzuheben ist insbesondere seine Wirkung als selektiver Acetylcholinesterase Inhibitor und die damit im Zusammenhang stehende Anwendung bei Alzheimer Erkrankungen. Bisher wird Galanthamin in Mengen von wenigen kg jährlich zu einem Preis von über 30.000 US\$/kg aus dem kaukasischen Schneeglöckchen Galanthus Woronoi isoliert. Seit Ende der sechziger Jahre sind Galanthaminsynthesen im Prinzip bekannt, wobei allerdings lange, unwirtschaftliche Reaktionswege mit schlechten Gesamtausbeuten verwendet wurden.

Die Synthese einiger Verbindungen der oben wiedergegebenen allgemeinen Formeln (I) und (II) ist an sich bekannt und in der Literatur beschrieben. So wurde N-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-N-methyl-4-hydroxy-phenylethylamin mit Hilfe von verschiedenen Oxidationsmitteln zu Narwedinderivaten (Narwedin ist der Vorläufer zum Galanthamin, besitzt aber bereits die dem Galanthamin eigene Ringstruktur) oxidativ cyclisiert [Lit. 1-2], wobei die Ausbeuten in der Regel unter 1% der Theorie lagen. Damit konnte zwar die Struktur bewiesen, jedoch Galanthamin nicht in pharmazeutisch interessanten kg-Mengen hergestellt werden.

- Optimierte Verfahren (vor allem Kometani, Lit. 3-7,22) beschreiben diesen Ringschluß an N-
10 Methyl-benzamid- bzw. Phenylacetamid-Derivaten in Ausbeuten bis 40%, wobei jedoch die schlechten Gesamtausbeuten eine industrielle Nutzung unmöglich machen. Weiters finden sich in der Literatur die Cyclisierung von N,N-disubstituierten Phenylethylamin-Derivaten (Lit. 8) sowie elektrochemische (Lit. 9-12), mikrobiologische, enzymatische (Lit. 8) sowie biomimetische Methoden (Lit. 14-15). In Lit. 23 wird die Herstellung von Narwedin aus Isovanillin in 44% Gesamtausbeute
15 beschrieben, wobei jedoch die Verwendung von äquimolaren Mengen Palladium- sowie Tantum-trifluoroacetat diese Synthese unwirtschaftlich machen. Auf diesem Weg (Lit. 23) gewonnenes (+/-) Narwedin wird in Lit. 24 an gewünschtem (-) Narwedin angereichert und mit L-Selektride in guter Ausbeute in Galanthamin übergeführt.
- 20 In Lit. 8 wird eine Synthese vorgeschlagen, in der die oxidative Cyclisierung mit 21% Ausbeute beschrieben ist, jedoch fehlt die Trennung der Enantiomeren. Bekannt ist auch die Reduktion von Bromnarwedin mit LiAlH₄ in THF unter Bildung eines 53:31 Diastereomerengemisches von (+/-) Galanthamin und (+/-) Epigalanthamin.
- 25 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Syntheseverfahren zu entwickeln, durch welches größere Mengen der Titelsubstanzen auf reproduzierbare Art und Weise und in verbesserten Ausbeuten sowohl der Einzelschritte als auch der Gesamtausbeute hergestellt werden können.
Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Erfindung durch die Verfahren nach Anspruch 1 und 2, wobei
30 die Unteransprüche bevorzugte und vorteilhafte Varianten und Ausführungsformen der Erfindung zum Gegenstand haben. Insbesondere haben sich die folgenden Maßnahmen der Erfindung als vorteilhaft erwiesen:
- Ersatz halogenierter Lösungsmittel, z.B. Chloroform, durch Toluol. Halogenierte Lösungsmittel
35 werden heutzutage aufgrund der Giftigkeit, der Schwierigkeiten bei der Entsorgung und der ökologischen Bedenklichkeit kaum mehr als technisches Lösungsmittel eingesetzt. Toluol hingegen weist diese Nachteile nicht auf.
- Die Aufarbeitung durch Extraktion benötigt organische Lösungsmittel. Mit der Erfindung können die
40 Aufarbeitungen der meisten Stufen so optimiert werden, daß das Reaktionsprodukt zumeist in

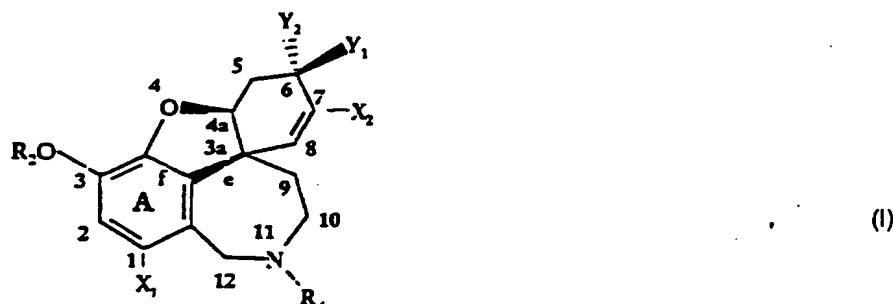
kristalliner Form aus der Lösung gewonnen werden kann. So können chromatographische Reinigungsstufen oder Extraktionen großteils vermieden werden.

- Weiters können bei der Erfindung durch Verbesserung der Parameter die Ausbeuten in einem sehr engen Bereich reproduziert, sowie die Reinheit der Hauptprodukte und der Anteil an Nebenprodukten nach diesen Reaktionen definiert werden. Mit den Verfahren der Erfindung sind verbesserte und reproduzierbare Ausbeuten der Einzelstufen und der Gesamtausbeute möglich. Die Erfindung stellt unter anderem ein Verfahren zur Verfügung, bei dem Bromformylinarwedin mit Reduktionsmitteln reduziert wird. Als Reduktionsmittel kann L-Selektride verwendet werden, wobei die Reduktion diastereoselektiv zu N-Demethylbromgalanthamin in hoher Ausbeute (z.B. 85%) führt, welches durch N-Methylierung nach Eschweiler-Clark und Debromierung in (\pm) Galanthamin übergeführt werden kann. Bei diesem Verfahren konnte im Reaktionsprodukt (+/-) Epigalanthamin mit chromatographischen Methoden nicht nachgewiesen werden. Galanthamin und Galanthaminderivate können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in technischem Maßstab über in der Literatur nicht beschriebene Intermediate (siehe die in den Ansprüchen 64 bis 67 genannten Verbindungen) hergestellt werden.

- Die Verfahren der vorliegenden Erfindung, die bezüglich Ausbeute und Reinheit der erhaltenen Produkte verglichen mit dem Stand der Technik wesentlich verbessert und im technischen Maßstab durchführbar sind, können beispielhaft wie folgt wiedergegeben werden:

Zur Synthese von Derivaten des 4a,5,9,10,11,12,-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepines der allgemeinen Formel (I)

25



30

- oder von Salzen derselben, worin R₂, R₄, X₁, X₂, Y₁ und Y₂ entweder gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte und gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl-, Aralkyl- oder Aryloxyalkylgruppe, dessen Alkylkette gegebenenfalls verzweigt und dessen aromatischer Kern gegebenenfalls substituiert ist, eine Formylgruppe, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes 40 Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl,

Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl bedeuten, sowie $Y_1, Y_2=O$ (Keton) bedeuten können,

- worin A einen Benzolkern bedeutet, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkylgruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkengruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkingruppe, wenigstens eine niedere, gegebenenfalls verzweigte Alkoxygruppe, durch Fluor, Chlor, Brom, Jod oder durch mehrere gleiche oder unterschiedliche Halogene, wenigstens einfach substituierte Alkylgruppe, wie Chlormethyl und Trifluormethyl, wenigstens eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, wenigstens eine Hydroxygruppe, primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, Nitrogruppe,
- 5 Nitrilgruppe, Alkylaminogruppe oder Arylaminogruppe, Aldehydgruppe, Carbonsäuregruppe und sämtliche Derivate der Carbonsäuregruppe, wie Ester, Amide, Halogenide, substituiert ist, wird ein einen Kondensationsschritt mit anschließender Reduktion, eine N-Formylierung oder Einführen einer N-Schutzgruppe, eine Bromierung (die auch bereits auf der Stufe des Isovanillins gemäß Gesamtformelschema durchgeführt werden kann), eine oxidative Cyclisierung, eine Reduktion, je
- 10 15 nach der Art des Reduktionsmittels auch noch eine N-Methylierung und Debromierung, sowie eine Trennung der optischen Isomeren enthaltendes Verfahren angewendet. Einzelne der genannten Verfahrensschritte können bei Bedarf auch entfallen.

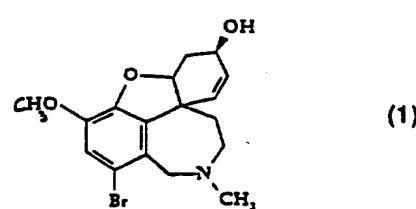
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ebenfalls die Herstellung von Salzen der Titelverbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in Salze mit organischen und anorganischen Säuren, z.B.:

- 25 von Mineralsäuren, wie Chlor- und Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure, Perchloratsäure, oder pharmazeutisch unbedenklichen organischen Säuren, wie Milchsäure, substituierte und nichtsubstituierte Weinsäure, Essigsäure, Salicylsäure, Zitronensäure, Benzoësäure, β -Naphthoësäure, Adipinsäure usw., übergeführt werden.
- 30 Die Verfahren der Erfindung führen teilweise zu neuen Verbindungen. Zu den neuen Verbindungen gehören:

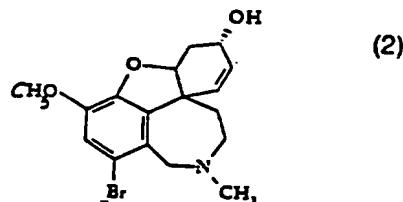
Bromgalanthamin der Formel

35



Epibromgalanthamin der Formel

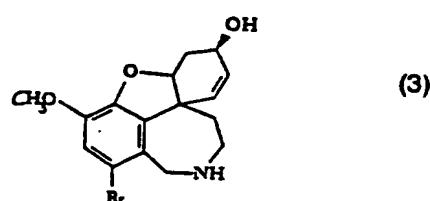
5



10

N-Demethylbromgalanthamin der Formel

15

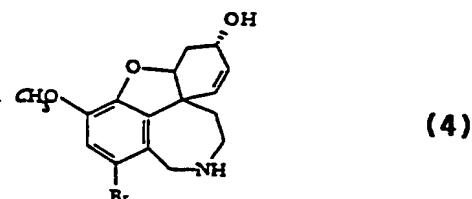


und

20

N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

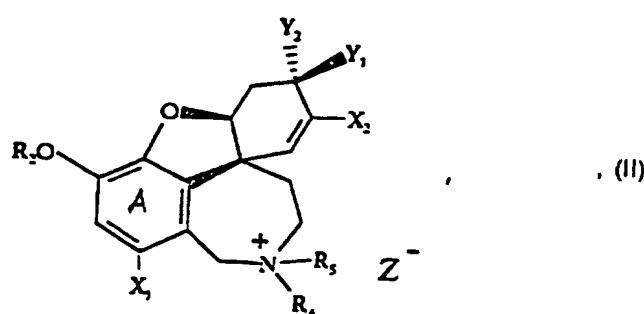
25



Die Herstellung von Salzen der substituierten Derivate des 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins der allgemeinen Formel (II)

30

35



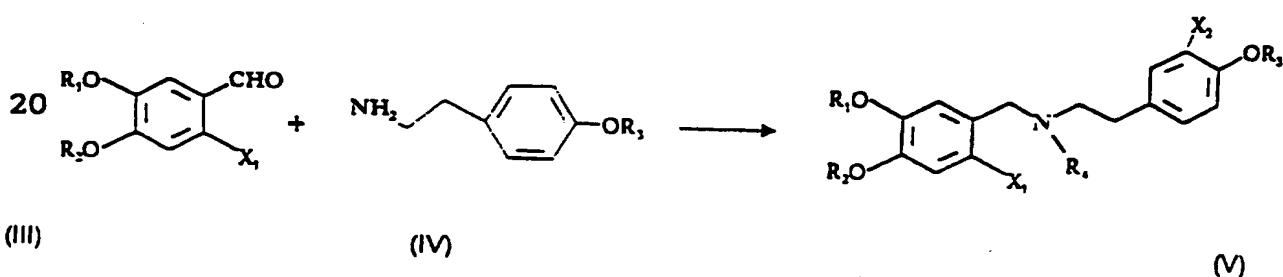
40

in der R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , Y_1 und Y_2 sowie A die oben bei Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben und Z^- ein organisches Anion einer pharmazeutisch verwendbaren Säure, wie Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat usw., oder ein anorganisches Anion, wie ein Fluor-, Chlor-, Brom oder Jodanion, ein Sulphat- oder Phosphonat- oder Chloratanion ist, R_5 ein Wasserstoffatom, ein niederer, nicht verzweigter oder verzweigter Alkylrest, Aryl oder ein in der Alkylkette verzweigter oder nichtverzweigter Aralkylrest ist, nach dem oben beispielhaft beschriebenen Verfahren ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen und deren Salze weisen mindestens zwei asymmetrische Zentren auf und treten daher in mehreren stereoisomeren Formen auf. Die Erfindung beinhaltet auch die Trennung der entstehenden Diastereomeren bzw. Racemate in die optisch reinen Antipoden sowie deren Mischungen.

Die oben genannten Schritte können allgemein und beispielhaft wie folgt ausgeführt werden:

15 1. Kondensation und Reduktion.



25

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und (II) werden substituierte Derivate der allgemeinen Formel (V) mit $R_4=H$ hergestellt, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel (III), worin R_1 und R_2 Wasserstoff, ein niederes, nichtverzweigtes oder verzweigtes Alkyl oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aryl bzw. Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl, oder gemeinsame ($R_1=R_2=-CH_2-$) Alkygruppe oder eine Kombination dieser Reste ist, $X_1=H$, Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl ist, mit Tyramin oder substituiertem Tyramin (R_5 =Wasserstoff, ein niederes nichtverzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl) kondensiert wird. Dabei kann so vorgegangen werden:

Eine äquimolare Lösung von (III) und (IV) in Toluol, Xylool oder Benzol oder Mischungen dieser Lösungsmittel mit höheren Alkoholen, vorwiegend Toluol mit n-Butanol in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorwiegend 1:1, in Konzentrationen von 1-30%, wird bei Rückflußtemperatur umgesetzt und 40 Wasser abgeschieden. Das Lösungsmittel wird anschließend durch Destillation abgetrennt und zu

>95% rückgewonnen, der Rückstand in Alkohol, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, Methylglykol, Ethylglykol, Wasser, Eisessig, oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol, in Konzentrationen von 1-30% gelöst und durch portionsweise Zugabe von 0,6 bis 5 Äquivalenten, vorzugsweise von 0,65 bis 0,7 Äquivalenten von Reduktionsmittel wie Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, LiAlH₄, sowie Mischungen aus diesen, vorwiegend aber Natriumborhydrid als Pulver oder Granulat, bei einer Temperatur von -30°C bis Rückflußtemperatur reduziert. Das Kondensationsprodukt (V) wird in Ausbeuten von 80 bis 85% als erste Fraktion durch Filtration aus der alkoholischen Lösung abfiltriert. Aufarbeiten der alkoholischen Lösung durch Destillation auf 15 bis 30% des Volumens und Filtration der 2. Fraktion erhöht die 10 Ausbeute auf 90 bis 95% d.Th.. Alternativ kann die Reaktionslösung auf Wasser gegossen werden, wobei kristallines Produkt (V) ausfällt und nach Absaugen und Trocknen in Ausbeute bis zu 95% erhalten wird.

2. N-Formylierung bzw. N-Schutzgruppe:

15

Ausgangsverbindungen für die oxidative Cyclisierung der Formel (V) mit R₄ = Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl werden durch Umsetzung der Verbindungen (V) mit R₄ = H mit den entsprechenden Säuren, Estern, Anhydriden, Halogeniden, Aziden, Carbonaten oder anderen reaktiven Derivaten dieser Schutzgruppen hergestellt.

Insbesondere kann eine Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit R₄=H in Lösungsmitteln wie THF, Dioxan, DMF, Toluol, Xylool bzw. Mischungen dieser Lösungsmittel mit der äquimolaren bis 50-fach molaren Menge Ethylformiat und katalytischen Mengen Ameisensäure (0,001 bis 1 Äquivalente) bei einer Temperatur von 0°C bis Rückflußtemperatur zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit R₄=CHO umgesetzt werden. Die Lösungsmittel werden in diesem Verfahren durch Vakuumdestillation entfernt, der Destillationsrückstand durch portionsweise Zugabe von Wasser und Eis kristallisiert und das Produkt durch Filtration in Ausbeuten von >90% bei einem Gehalt von >95% 30 gewonnen.

3. Bromierung:

Wenn in Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit R₁, R₂, R₃ = ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, X₁, X₂ = H, R₄ = Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl mit einem Gehalt von 90 bis 100% in Lösungsmittelgemischen halogenierter Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder 40 Methylenechlorid mit Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethenglykol, n-

- Propanol, i-Propanol) in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorzugsweise 3:2 bis 2:3, sowie aus reinen Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethyenglykol, n-Propanol, i-Propanol) und deren Mischungen untereinander, vorzugsweise Ethanol/Methylglykol, in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, vorzugsweise 3:2 bis 2:3 mit Wasseranteilen von 0 bis 5%, vorzugsweise 0 bis 0,2%, bei einer
- 5 Temperatur von -80 bis +60°C, vorzugsweise -40 bis 0°C, in einer Konzentration von 0,5 g bis 20g/100 ml Lösungsmittel mit 1,0 bis 3,0, vorzugsweise 1,4 bis 1,7 Äquivalenten eines Bromreagens, welches durch Zugabe von elementarem Brom in die angegebenen Lösungsmittel in einer Konzentration von 1 bis 90%, vorzugsweise 2 bis 10%, erhalten wird, mit Zugabezeiten des Bromreagens von 10 min bis 4 Stunden, vorzugsweise 15 bis 30 min umgesetzt wird, erhält man
- 10 nach einer Reaktionszeit von 0,5 bis 24 Stunden, vorzugsweise 30 bis 60 min und nach Aufarbeiten (Einengen durch Destillation auf 10 bis 25% des Volumens und Gießen auf die 10- bis 50-fache Menge Eiswasser, Filtration und Trocknen) in Ausbeuten von 90 bis 96% d.Th. die Verbindung der Formel (V) mit $X_1 = \text{Br}$.
- 15 Herstellung des Intermediates (V) mit $X_1=\text{Br}$, $R_4=\text{CHO}$ bzw. mehrfach bromierter Intermediate:
- Weg 1 (s.S. 13, Gesamtformelschema): Wird eine Verbindung der Formel (V) mit $X_1, X_2=\text{H}$ und $R_4=\text{CHO}$ entsprechend der angegebenen Arbeitsvorschriften bromiert, so werden beispielsweise 82% Produkt, 6% Edukt, 8% Nebenprodukt mit $X_2=\text{Br}$ und 5% höherbromierte Produkte erhalten.
- 20 (HPLC, Lichrosorb RP 18, 5 μ , 300/4 mm, Eluens MeOH/H₂O 6:4 bei 280 nm). Wird die Bromierungsmethode verändert, ändert sich auch die Verhältnisse der angegebenen Produkte (zumeist bildet sich ein größerer Anteil an höherbromierten Produkten). Nach der oxidativen Cyclisierung konnte neben der gewünschten Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit $X_1=\text{Br}$, $R_4=\text{CHO}$ und $Y_1=Y_2=\text{O}$ in Anteilen entsprechend des Anteils an Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit
- 25 $X_1=X_2=\text{Br}$, $R_4=\text{CHO}$, im Edukt nachgewiesen (HPLC, Lichrosorb Si 60, 10 μ , 300/4 mm, Eluens: CHCl₃/MeOH 95:5 bei 254 nm) und mittels präp. Chromatographie (Kieselgel 60, CHCl₃:MeOH 1-5%) isoliert werden. Nach der Reduktion mit L-Selektride oder mit anderen Reduktionsmitteln wird höherbromiertes Narwedin ($X_1=X_2=\text{Br}$) entweder ebenfalls zu Galanthamin reduziert oder durch präparative Chromatographie abgetrennt.
- 30 Weg 2: (s.S. 13, Gesamtformelschema). Ausgehend von Veratrumaldehyd über 6-Brom-isovanillin kann durch Kondensation und N-Formylierung die Verbindung der Formel (V) mit $X_1=\text{Br}$, $R_4=\text{CHO}$ ohne höherbromierte Nebenprodukte dargestellt werden.
- 35 4. Oxidative Cyclisierung:

Zur oxidativen Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (V) mit $R_2=\text{Wasserstoff}$, ein niederes, verzweigtes oder nichtverzweigtes Alkyl, Aryl, oder ein in der Alkylkette verzweigtes oder nichtverzweigtes Aralkyl sowie Alkyl-Carbonyl, Arylcarbonal und Aralkyl-carbonyl oder eine

40 Kombination dieser Reste, $X_1=\text{H}$, Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, $R_4=\text{Formyl}$, aber auch unsub-

stütiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nichtverzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxy carbonyl, Arylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, R₃=Wasserstoff, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit R₂, R₄, X₁= wie oben, Y₁, Y₂=O (Keton) und X₂=H, Br, wird in Lösungsmitteln, wie Chloroform, Methylenechlorid, Ethylacetat, THF, Dioxan, Eisessig, Wasser, deren Mischungen mit Alkoholen (Methanol, Ethanol, Methylglykol, Ethylglykol, Ethylenglykol, n-Propanol, i-Propanol) in Verhältnissen von 9:1 bis 1:9, sowie Toluol, Xylool, Benzol, vorwiegend Xylool und Toluol, in einer Konzentration von 0,05 g bis 10 g/100 ml Lösungsmittel mit Basen, wie Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, NaOH, KOH, Pyridin, vorzugsweise Kaliumcarbonat, in einer Konzentration von 0,1% bis gesättigte Lösung oder Suspension, vorwiegend 5 bis 20%, und Oxidationsmitteln, wie Pb(OAc)₄, KMnO₄, FeCl₃, Kaliumferricyanid, H₂O₂, vorzugsweise Kaliumferricyanid, 4–10 Äquivalente, vorzugsweise 5,5–6 Äquivalente, allenfalls unter Zugabe von Phasentransferkatalysatoren wie Aliquat oder Kronenether sowie Ascorbinsäure, CuCl oder Trifluoressigsäure, bei einer Temperatur von –40°C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 50 bis 80°C, und durch rasche oder portionsweise Zugabe des Eduktes als Feststoff, als Lösung oder als Suspension in einem Lösungsmittel, vorzugsweise als Feststoff, bei einer Reaktionszeit von 10 min bis 72 Stunden, vorwiegend 15 bis 45 min, unter heftigem, mechanischem Rühren, vorzugsweise mit einem Rührwerk und einem Homogenisator, allenfalls unter Inertgas wie N₂, CO₂, Argon, vorwiegend Argon, umgesetzt. Aufarbeitung durch Filtration, Phasentrennung und Vakuumdestillation der Toluolphase ergibt das Rohprodukt in Ausbeuten von 5 bis 65%, aus welchen durch Reinigung der Zykлизierungsprodukte Ausbeuten von 5 bis 50% erhalten werden.

5. Reduktion:

Zur Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der R₂ ein niedriges nicht verzweigtes oder verzweigtes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, X₁,X₂ Fluor, Chlor, Brom, Jod, t-Butyl, R₄ Formyl, aber auch unsubstituiertes sowie durch ein oder mehrere Halogene substituiertes, nicht verzweigtes oder verzweigtes Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl und Y₁, Y₂ = O bedeutet, (Brom-Narwedintyp) mit Hydridreagentien wie DiBAL-H, DiBAL-H/ZnCl₂, Al-isopropylat, Red-Al, K-Selektride, L-Selektride, KS-Selektride, LS-Selektride, Li-tri-t-Butoxy-AlH, Li-tri-ethoxy-AlH, 9-BBN, Superhydride, NaBH₄, Zn(BH₄)₂, AlH₃ AlCl₂H oder einer Kombination dieser Reduktionsmittel kann in der Weise gearbeitet werden, daß durch Zugabe des Reduktionsmittels in äquimolaren Mengen oder im Überschuß zum Ausgangsprodukt oder inverse Zugabe des Ausgangsproduktes zum Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel wie Diethylether, THF, Dioxan, Toluol, Xylool, Benzol bei Temperaturen von –50°C bis Rückflußtemperatur reduziert wird. Nach alkalischer (vorwiegend NH₄OH) bzw. saurer (vorwiegend 2n HCl) Aufarbeitung und anschließender Extraktion mit Lösungsmitteln wie Toluol, Xylool, Benzol, Ethylacetat, Ether, Chloform oder Methylenchlorid wird das Rohprodukt über chromatographische Verfahren gereinigt und bei Bedarf die Diastereomeren isoliert oder die Rohprodukte direkt weiter

umgesetzt.

Insbesondere wird durch Reduktion von Brom-N-Formylnarwedin (im Gegensatz zu Lit. 24, wo Narwedin verwendet wird) mit L-Selektride oder K-Selektide diastereoselektiv N-Demethylbromgalanthamin in Ausbeuten von 70-85% d.Th. nach Reinigung durch Säulenchromatographie erhalten. Es konnte mit chromatographischen Methoden kein Epi-N-demethylbromgalanthamin nachgewiesen werden.

N-Demethylbromgalanthamin wird durch N-Methylierung, beispielsweise durch 10-minütiges bis mehrstündiges Aufkochen in 5- bis 50-fachem Überschuß an Ameisensäure und wässriger Formaldehydlösung in Ausbeuten von 80-90% d.Th. in Bromgalanthamin übergeführt.

Bromgalanthamin wird beispielsweise durch 1- bis 12-stündiges Erwärmen auf Rückflußtemperatur mit einem 5- bis 50-fachen molaren Überschuß an Ameisensäure und Triethylamin in Gegenwart von 0,1 bis 15% Palladium-Aktivkohle Katalysators unter Abspaltung von Brom in Galanthamin übergeführt. Ausbeute: 70 bis 80% d.Th..

Die Reaktionsstufen können auch ohne Isolierung und Reinigung der Zwischenprodukte durchgeführt werden.

Durch Reduktion des Eduktes mit Li-tri-t-Butoxy-AlH wird ein Gemisch von N-Demethylbromgalanthamin und Epi-N-demethylbromgalanthamin im Verhältnis ca. 1:1 erhalten.

Reduktion mit DiBAL-H ergibt 43% Bromgalanthamin und 41% Epibromgalanthamin.

Reduktion mit Li-AlH₄/wasserfreie H₂SO₄ ergibt ebenfalls Bromgalanthamin und Epibromgalanthamin im Verhältnis ca. 3:1.

Bei der Reduktion kann wie nachstehend beispielsweise angegeben gearbeitet werden:

Zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mir R₂ = Alkyl, X₁ = Br, R₄ = CHO, X₂ = H, Y₁, Y₂ = O (Keton) wird das Edukt in einem Lösungsmittel wie THF, Dioxan oder anderen Ethern, vorwiegend THF, in Konzentrationen von 0,1 bis 20 g/100 ml durch Erwärmen gelöst. Dann werden bei einer Temperatur von -50°C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 0-20°C, 3 bis 5, vorwiegend 3,5 Äquivalente L-Selektide vorwiegend als 1 molare Lösung in THF zugegeben und zur Reaktion bei 0-20°C 20 min bis 48 Stunden, vorwiegend 1 Stunde gerührt. Der mit dem Reduktionsmittel gebildete Komplex wird durch Zugabe von Wasser und Ammoniumhydroxid zerstört und überschüssiges organisches Lösungsmittel im Vakuum unter Erwärmen auf maximal 30°C abgedampft. Extraktion mit Lösungsmitteln wie Ether (z.B. Diethylether), Ethylacetat, Butylacetat, Chloform, Methylenchlorid, Toluol, Benzol oder Xylol ergibt N-Demethylbromgalanthamin in

Rohausbeuten von 90 bis 100% d.Th..

Zur Monomethylierung von N-Demethylbromgalanthamin wird eine Lösung von N-Demethylbromgalanthamin in einem 5- bis 30-fachen molaren Überschuß an Ameisensäure und wässriger

- 5 Formaldehydlösung (37%) mit oder ohne organisches Lösungsmittel 10 min bis 2 Stunden, vorwiegend 15 bis 20 min auf Rückflußtemperatur erwärmt.

Zur Debromierung von Bromgalanthamin oder Epibromgalanthamin wird Brom – bzw. Epibromgalanthamin in einem 5- bis 50-fachen molaren Überschuß von Ameisensäure und Triethylamin mit

- 10 oder ohne organisches Lösungsmittel in Gegenwart von 0,1 bis 15% Palladium-Aktivkohle Katalysator 1 bis 12 Stunden, vorwiegend 2,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt.

Zur Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit R_2 = Alkyl, X_1 = Br, R_4 = CHO, X_2 = H, Y_1 , Y_2 = O (Keton), wird das Edukt in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Benzol,

- 15 Toluol oder Xylol, vorwiegend Toluol in einer Konzentration von 0,1 bis 20 g/100 ml suspendiert und bei einer Temperatur von -50°C bis Rückflußtemperatur, vorwiegend 0 bis 20°C 3 bis 5, vorwiegend 3,5 Äquivalente DiBAL-H als vorwiegend 1,5 molare Lösung in Toluol zugetropft. Nun wird 20 min bis 12 Stunden, vorwiegend 30 min bis 1,5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, der gebildete Komplex mit Wasser und Ammoniumhydroxid zerstört, mit Toluol extrahiert und das Rohprodukt (90
- 20 bis 100% d.Th.) mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Aceton/Hexan 1:1) in 43% Bromgalanthamin und 41% Epibromgalanthamin getrennt.

6. Trennung der optischen Isomeren:

- 25 Um chirale 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-6H-benzofuro [3a,3,2-ef]2benzazepine der allgemeinen Formel (I), (Y_1 =H, OH; Y_2 =H, OH) in der A, R_2 , R_4 , X_1 und X_2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, in die enantiomerenreinen Antipoden zu trennen, kann die Methode der fraktionierten Kristallisation von Salzen mit chiralen Säuren angewendet werden. Die Trennung der (+) und (-) Isomeren der Narwedintyp-Verbindungen (Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der Y_1 und Y_2 gemeinsam =O (Keton) bedeuten) durch fraktionierte Kristallisation erfolgt in der Weise, daß eine Lösung oder Suspension des optischen Isomerengemisches in der 5- bis 50-fachen Menge eines Lösungsmittel, wie Wasser, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Aceton oder Mischungen dieser Lösungsmittel, vorwiegend Methanol, mit der äquimolaren Menge oder einem Überschuß einer chiralen Säure (unsubstituierte, einfach oder mehrfach substituierte + oder - Weinsäure,
- 30 Zitronensäure, Milchsäure, α -Methoxyphenylessigsäure, Kamphersulfonsäuren sowie deren Derivate, vorzugsweise Di-p-tolyl (+) Weinsäure), die in einem der oben genannten Lösungsmittel gelöst ist, vereinigt wird, daß die Lösung mit aus dem natürlichen (-) Galanthaminderivaten und chiralen organischen Säuren, wie Di-p-tolyl (+) Weinsäure, hergestellten Kristallen geimpft wird und bei -40 bis +20°C, vorzugsweise 0°C 2 bis 24 Stunden oder länger stehengelassen wird, daß die gebildeten Kristalle filtriert und getrocknet werden, anschließend im Überschuß mit NH_4OH versetzt
- 35
- 40

und mit organischem Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Ethylacetat, Butylacetat, Diethylether, t-Butylmethylether, Dibutylether, Petrolether, Xylol, Benzol, Toluol oder ähnlichen Lösungsmitteln extrahiert und durch Destillation des Lösungsmittels das entsprechende (-) Galanthamin-Derivat isoliert wird.

5

In diesem Verfahren ergibt Einengen der Mutterlauge, Aufnehmen im Überschuß NH₄OH, Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel (wie oben angegeben) und Eindampfen weitere Fraktionen von Galanthamin, aus dem in analoger Weise zu oben mit Hilfe chiraler organischer Säuren, wie z.B. Di-p-tolyl (-) Weinsäure die (+) Galanthamin-derivate gewonnen werden können.

10

Die nach der Erfindung erhaltenen Produkte können durch ein in der Chemie übliche Verfahren gereinigt werden, beispielsweise fraktionierte Destillation, Kristallisation oder Chromatographie.

15

W.C. Shieh und J.A. Carlson berichten in J. Org. Chem. 1994, 59, 5463-5465, daß (-)Galanthamin ein selektiver Acetylcholinesterase-Hemmer ist, der die cholinergische Funktion verstärkt und als Mittel zur Behandlung von Personen, die an Alzheimerkrankheit leiden, in Betracht gezogen wird.

20

Um enantiomerenreines (-)Galanthamin herzustellen, wird vorgeschlagen, (\pm)Narwedin in Lösung mit katalytischen Mengen von (-)Narwedin- oder (+)-Galanthamin-Impf-Kristallen zu versetzen und kristallisieren zu lassen. Dabei kristallisiert aus der (\pm)Narwedin enthaltenden Lösung (-)Narwedin in Form weißer Kristalle aus. Um durch Reduktion (-)Narwedin in (-)Galanthamin überzuführen, wird eine diastereoselektive Reduktion von enantiomerenreinem Narwedin vorgeschlagen. Durch die diastereoselektive Kristallisation gewonnenes (-)Narwedin wird stereospezifisch durch L-Selektride bei -78°C in nahezu 99%-iger Ausbeute zu (-)Galanthamin reduziert. Für das zweistufige Verfahren (Kristallisieren und Reduktion) werden Gesamtausbeuten in der Umwandlung von racemischem Narwedin in (-)Galanthamin mit 90% angegeben. Bezuglich der Herstellung von (\pm)Narwedin wird auf Lit. 23 (Holton et.al.) verwiesen, eine Methode, bei welcher stöchiometrische Mengen Palladium und Thallium benötigt werden.

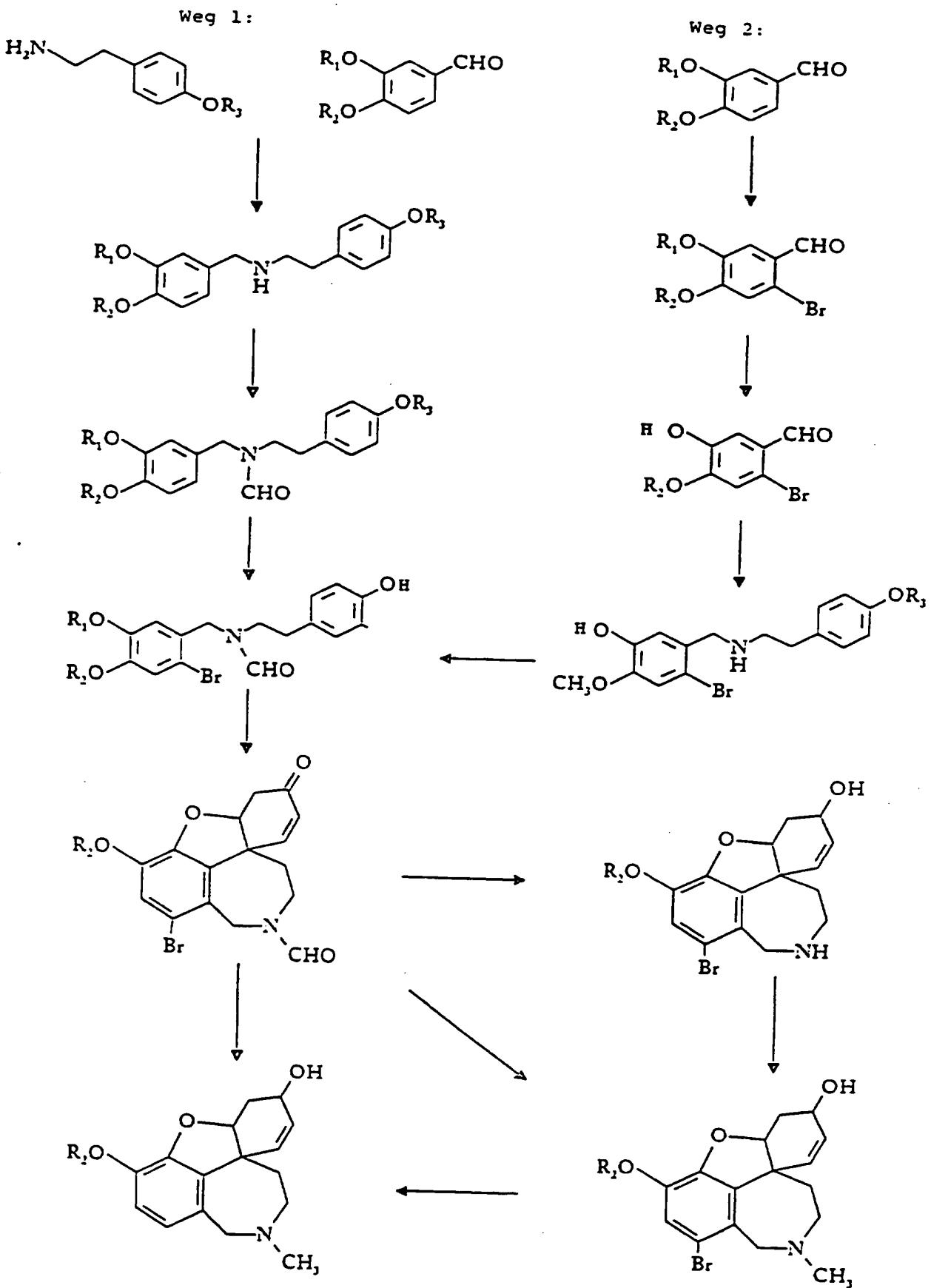
25

Nachteilig bei dem beschriebenen Verfahren ist es unter anderem, daß die Reduktion bei den beschriebenen Verfahrensbedingungen bei -78°C ausgeführt werden muß. Weiters wird nur ein Halbmikroansatz (285 mg Edukt) beschrieben, der in der ca. 200-fachen Menge an Lösungsmittel durchgeführt und chromatographisch unter Verwendung von CH₂Cl₂/Methanol (6:1) aufgearbeitet wird.

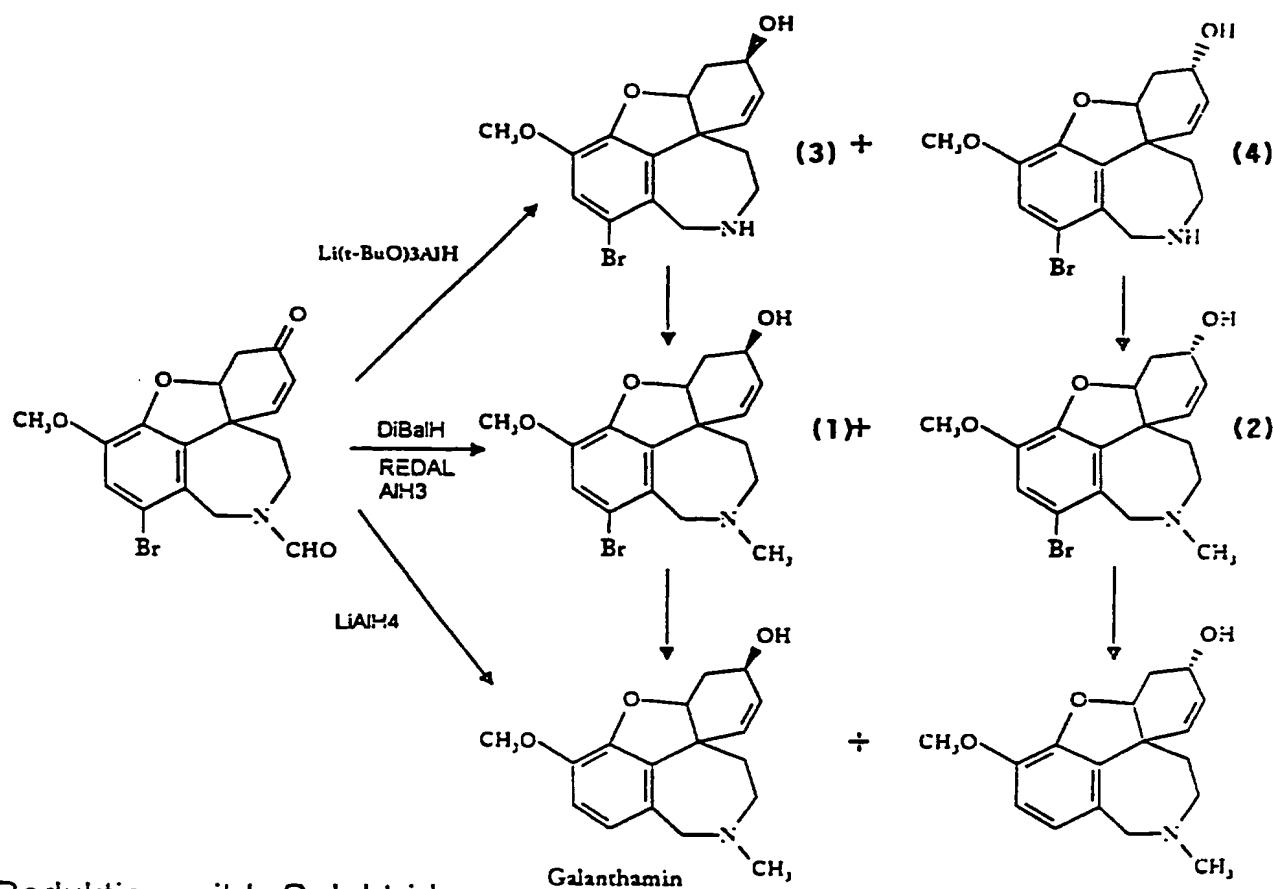
30

Nachstehend werden Reaktionsschemata der erfindungsgemäßen Verfahren wiedergegeben.

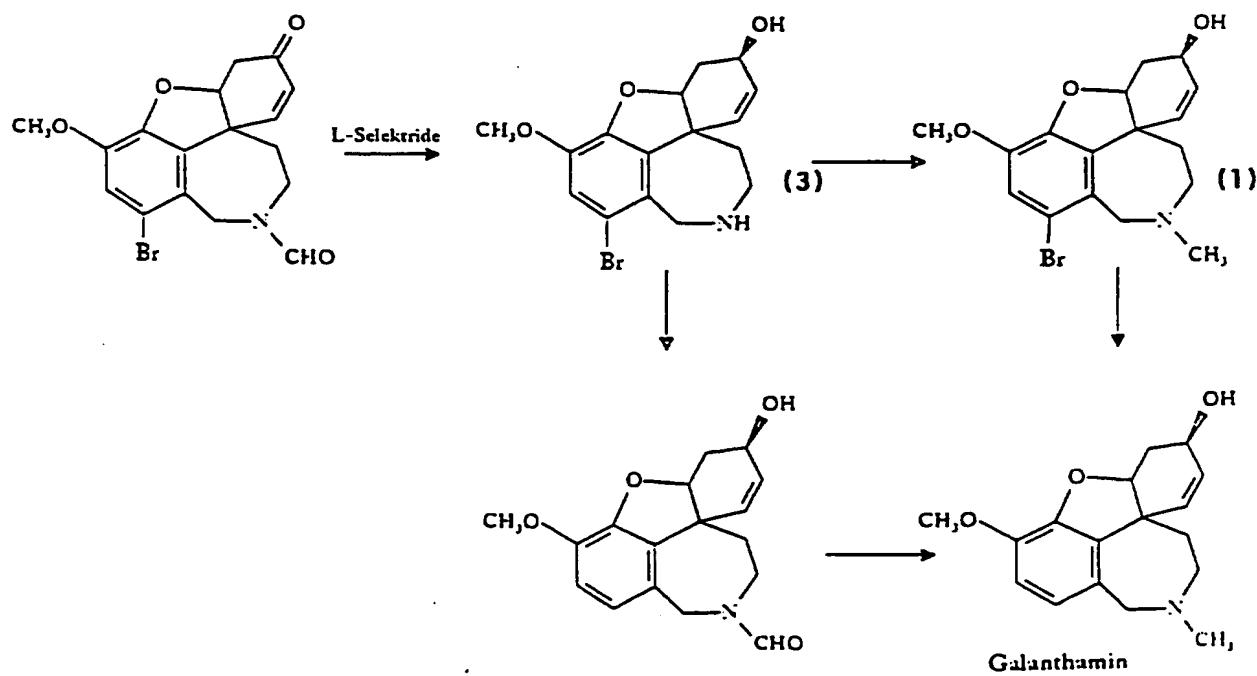
Gesamtreaktionsschema



- 15 -
Reduktionen von Bromnarwedin - Übersicht

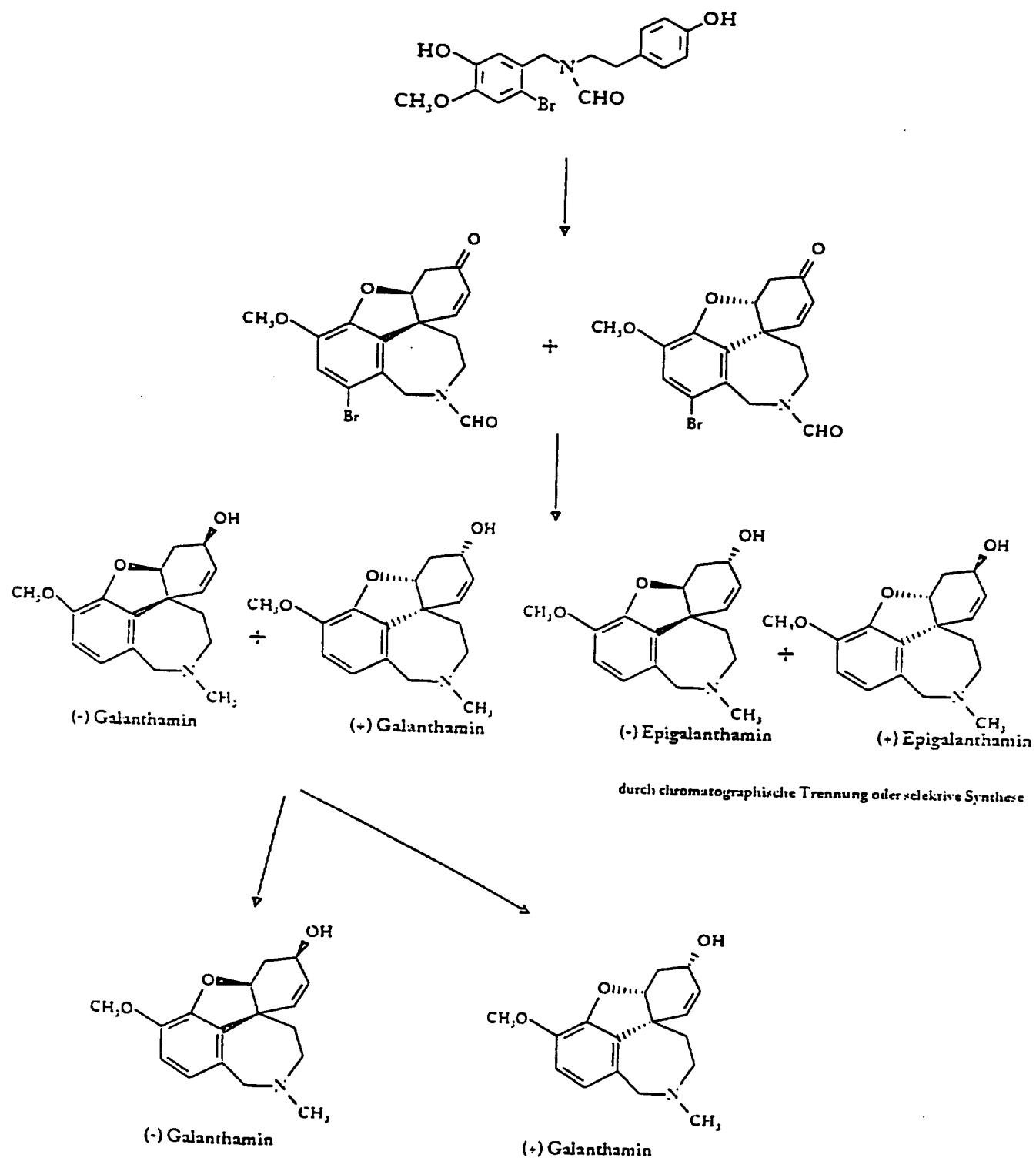


Reduktion mit L-Selektride



- 16 -

Chirale Trennung von Galanthamin



Gemäß einer Variante des Verfahrens der Erfindung kann ausgehend von der cyclisierten Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit $Y_1, Y_2 = O$ (Keton) über die Einführung eines cyclischen Ketals als Schutzgruppe (Y_1, Y_2 = substituiertes oder unsubstituiertes cyclisches Ketal oder Thioketal, z.B. Propylenglykol: $O-\text{CH}_2-\text{CH}_2(\text{CH}_3)-O$), anschließender Reduktion mit LiAlH_4 und Abspaltung

5 der Ketal-Schutzgruppe Narwedin gewonnen werden. Racemisches Narwedin (oder eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der $Y_1, Y_2 = O$ (Keton) bedeuten) kann durch Zugabe katalytischer Mengen von (+)Galanthamin oder von (-)Narwedin angereichert werden und (-)Narwedin mit einer enantiomeren Reinheit von >98% gewonnen werden.

10 Der Vorteil dieser Variante der Erfindung ist, daß ungewünschtes Enantiomer in gewünschtes Enantiomer übergeführt werden kann.

Auf ebensolche Weise läßt sich durch Zugabe katalytischer Mengen von (-)Galanthamin oder (+)Narwedin racemisches Narwedin zu (+)Narwedin anreichern. Angereichertes Narwedin wird mit

15 L-Selektride in guter Ausbeute in enantiomerenreines Galanthamin übergeführt, wobei durch entsprechende Aufarbeitung entweder die freie Base oder direkt das Hydrobromid gewonnen werden kann. Durch das Kristallisieren des Hydrobromides kann Galanthamin-Hydrobromid mit einem enantiomeren Gehalt von >99% gewonnen werden. Die Bestimmung des Gehaltes erfolgt durch Messung des Drehwertes und durch quantitative Bestimmung der Enantiomeren mittels
20 Mikrokapillarelektrophorese in chiralem Elektrolyt.

Die oben genannten Schritte könnten allgemein und beispielhaft wie folgt ausgeführt werden:

7. Einführen der Schutzgruppe:

25

Zur Einführung einer Ketal-Schutzgruppe wird die Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit $Y_1, Y_2 = O$ (Keton), X_1, Br und R_1, CHO in Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol, Xylo, vorwiegend aber Toluol, zusammen mit der 1 bis 30-fachen Menge an Diolen, wie Ethylen glykol, Propylenglykol, oder Dithiolen, wie 1,3-Dithiopropan, in Gegenwart katalytischer Mengen von β -Toluolsulfonsäure oder
30 konzentrierte Schwefelsäure oder anderen Säuren mehrere Stunden am Wasserabscheider auf Rückfluß-temperatur erwärmt. Anschließend wird abgekühlt, die Diolphase (Dithiolphase) abgetrennt, mit Toluol extrahiert und durch Eindampfen der Toluolphasen das gewonnene Ketal (Thioketal) isoliert.

35 8. Reduktion, Abspalten der Schutzgruppe:

Gereinigtes oder rohes Ketal (Thioketal) der allgemeinen Formel (I) (vorwiegend mit X_1, Br und R_1, CHO) wird durch Reduktion mit LiAlH_4 und anschließende Abspaltung der Ketalgruppe in Narwedin übergeführt. Beispielsweise wird das Propylenglycolketal der Verbindung der allgemeinen Formel

40 (I) in THF gelöst, mit der 3 bis 5-fachen stöchiometrischen Menge LiAlH_4 versetzt und 12 Stunden

auf Rückflußtemperatur erwärmt. Dadurch werden auch gegebenenfalls X_1 , Br in X_1 , H und R_4 CHO in R_4 CH₃ übergeführt. Zersetzen des überschüssigen LiAlH₄ mit NH₄OH, Filtration und Extraktion mit EtOAc ergibt die ketalgeschützte Verbindung der allgemeinen Formel (I) vom Narwedintyp. Erwärmen des Rohproduktes in einer Säure, vorwiegend 2n Salzsäure, und Alkalischmachen mit 5 NH₄OH ergibt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) vom Narwedintyp in guter Ausbeute (ca. 80%). Wird mit LiAlH₄ bei -10° bis 0°C für 2 Stunden gerührt, anschließend mit NH₄OH hydrolysiert und mit EtOAc extrahiert, kann ketalgeschütztes N-Demethylbromnarwedin gewonnen werden. Vergleichbar mit der Reduktion mit L-Selektride bildet sich intermediär eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit R_4 CH₂-OH, die bei der Hydrolyse zersetzt wird und die N-Demethyl-Verbindung 10 ergibt. Durch Behandlung in 2n HCl kann die Ketalgruppe abgespalten und eine Verbindung vom Typ Demethyl-brom-narwedin erhalten werden. Alkylierung der O-geschützten oder ungeschützten Verbindungen vom Typ Demethyl-brom-narwedin oder Einführen einer N-Schutzgruppe und Abspalten der gegebenenfalls vorhandenen O-Schutzgruppe ergibt unterschiedlich substituierte Narwedine der allgemeinen Formel (I) mit Y_1 , Y_2 =O (Keton), mit R_4 substituiertes oder nicht substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl bzw. jede Schutzgruppe bzw. quaternisierte Verbindungen der allgemeinen Formel (II). Debromierung, beispielsweise mit Zn/CaCl₂ ergibt N-substituierte Verbindungen vom Typ Narwedin.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit Y_1 , Y_2 =Ethylenglykolketal mit LiAlH₄ in THF 12 20 Stunden auf 45-50°C erwärmt, so entsteht entsprechend ketalgeschütztes Narwedin. Wird das Edukt 24 Stunden auf Rückflußtemperatur (65-68°C) erwärmt, so öffnet sich die cyclische Ketalstruktur und es entsteht ein Produkt mit Y_1 -CH₂-CH₂-OH und Y_2 H, das aber ebenfalls durch kurzes Erwärmen in einer Säure, vorwiegend 2n HCl in eine Verbindung vom Narwedintyp übergeführt werden kann.

25

Interessant ist, daß die Reduktion mit LiAlH₄ bei 0°C zu Demethyl-Brom-Narwedin-Ketal, bei 45°C zu Narwedin-Ketal, bei 70°C und 48 Stunden zu Galanthamin-Hydroxyethylether und bei 45-70°C und anschließender HCl-Behandlung (spaltet auch das Ketal) zu Narwedin führt.

30 Reduktion einer ketalgeschützten Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit X₁, Br, R₄ CHO mit Zn/CaCl₂ führt zur Reduktion des Broms, zur Abspaltung der Ketalgruppe aber zum Erhalt von R₄ CHO.

9. Anreicherung:

35

Eine racemische Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit Y_1 , Y_2 =O (Keto:1), R₄ CH₃ wird in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Ethanol, n-Propanol, Butanol, Metylenglykol, Ethylenglycol oder Mischungen dieser Lösungsmittel mit 1 bis 30% Triethylamin oder ähnlichen Basen auf Rückflußtemperatur erwärmt, mit optisch reinen Verbindungen beispielsweise (+) Galanthamin oder

40 (-) Narwedin versetzt. Für (-)Narwedin werden beispielsweise entweder (+)Galanthamin oder

(-)Narwedin verwendet, für (+)Narwedin werden beispielsweise (-)Galanthamin oder (+)Narwedin verwendet und langsam, stufenweise abgekühlt.

- Bevorzugt wird 1 bis 14 Tage bei 40°C gerührt, anschließend auf 0–20°C abgekühlt, die ausgefallenen, optisch angereicherten Kristalle isoliert und mittels Mikrokapillarelektrophorese ein enantiomerer Gehalt von >98% bestimmt. Dabei werden z.B. für Narwedin Drehwerte von 405–407° (20°C, c=1/CHCl₃) erreicht. Bestimmung mittels Mikrokapillarelektrophorese in chiralem Elektrolyten ergibt einen enantiomeren Gehalt von >98%.

10 10. Reduktion:

- Die enantiomerenreine Verbindung vom Narwedintyp (Y_1 , $Y_2 = O$, Keton) kann mit L-Selektride analog der bereits angegebenen Vorschrift diastereoselektiv in enantiomerenreine Verbindung vom Galanthamintyp (Y_1 oder $Y_2 OH$) übergeführt werden. Aufarbeitung mit wässriger HBr ergibt das entsprechende Galanthamin-Hydrobromid mit einem enantiomeren Gehalt von >99%, bei einer Ausbeute von 87–95% d.Th.

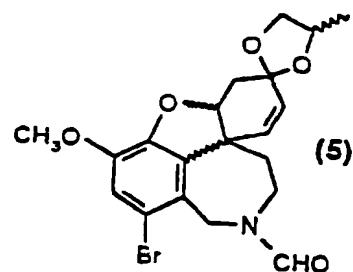
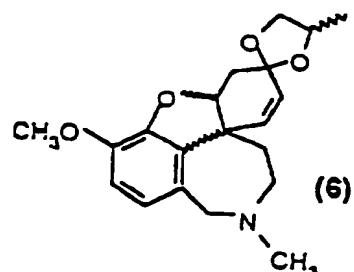
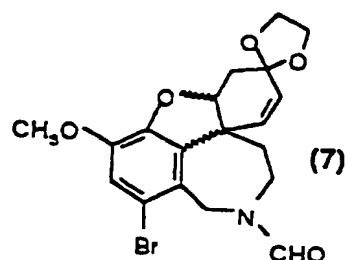
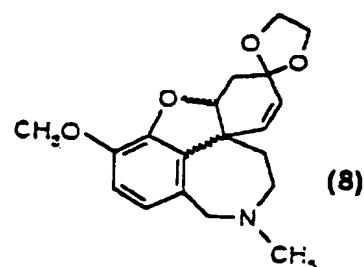
11. Abspaltung von Brom:

- 20 Eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit X, Br wird in 5 bis 50-facher Menge eines Lösungsmittels wie Wasser, Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder Mischungen daraus, vorwiegend 70% Ethanol, gelöst, die 1 bis 5-fache Menge Zinkpulver und die 1 bis 10-fache Menge CaCl₂ zugegeben und gerührt. Nach durchschnittlich ca. 1 bis 2 Stunden wurde der Feststoff abfiltriert, die Lösung eingedampft und chromatographiert (Kieselgel 60, Lösungsmittel z.B. 25 Aceton) und ergibt in 80 bis 85% debromiertes Produkt.

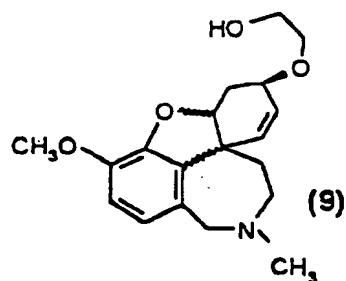
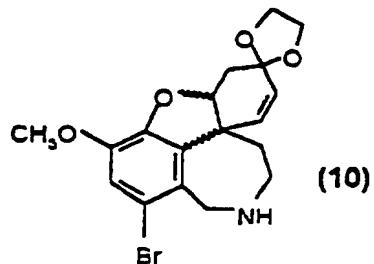
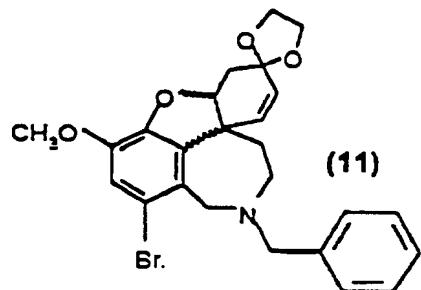
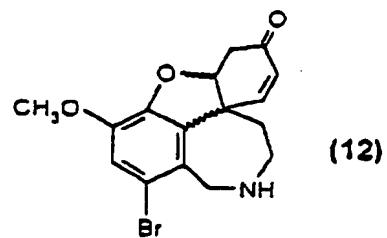
- Gegenüber der in Lit. 24 beschriebenen Methode konnte das Verfahren so verbessert werden, daß eine Durchführung im industriellen Maßstab möglich ist. Beispielsweise wird Edukt in Pulverform in eine vorzugsweise 1-molare Lösung von L-Selektride in THF bei Raumtemperatur zugegeben, eine 30 Stunde gerührt, mit Methanol versetzt und eingedampft. Aufnehmen in Ethanol (beispielsweise 5–30-fache Menge) und Ansäuern mit wässriger HBr ergibt Galanthamin Hydrobromid in Ausbeuten von 90 bis 95% bei einem enantiomeren Gehalt von >99%.

- 35 Die beschriebene Verfahrensvariante führt teilweise zu neuen Verbindungen bzw. entstehen neue Verbindung als Zwischenprodukte. Die neuen Verbindungen sind:

- 20 -

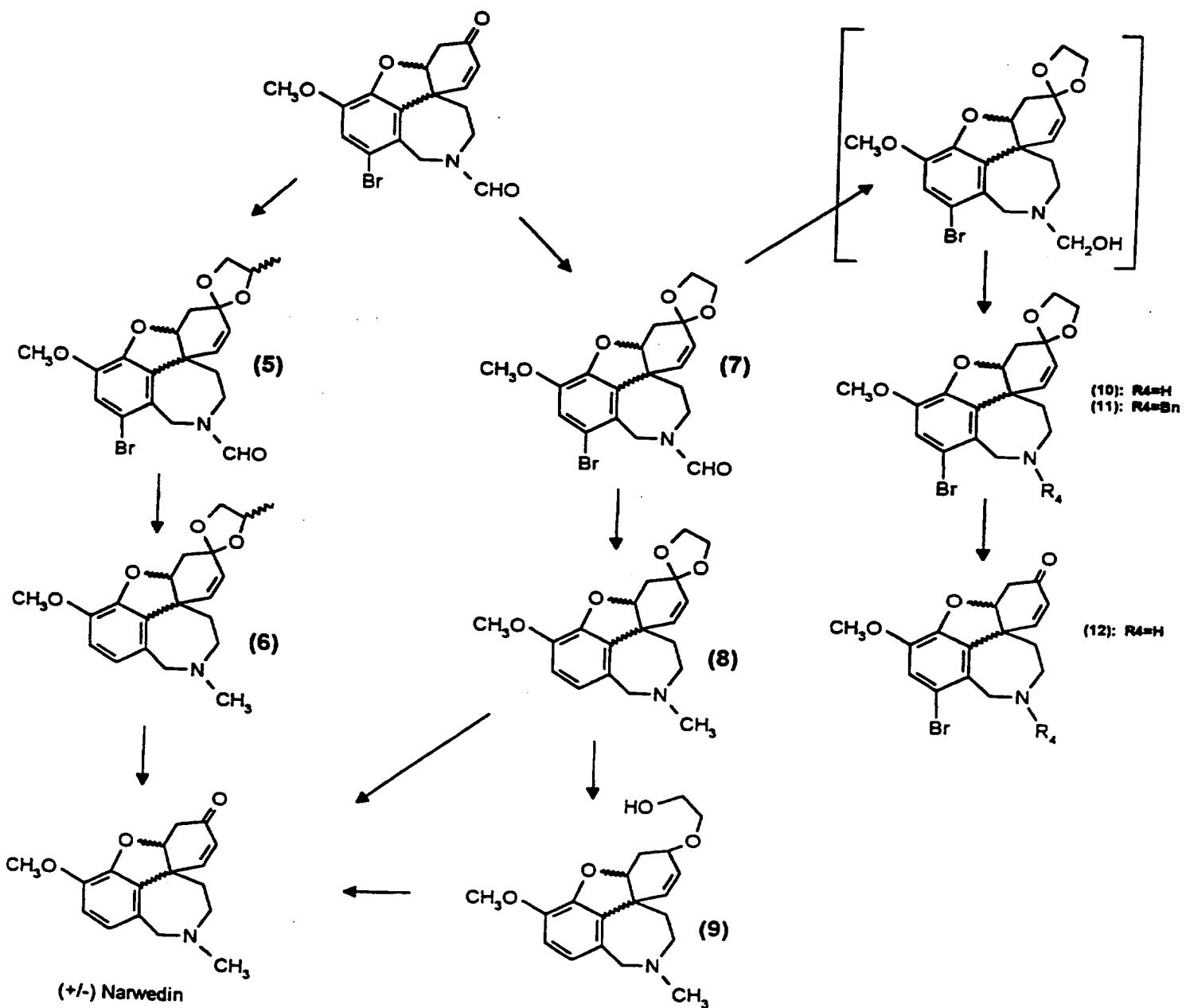
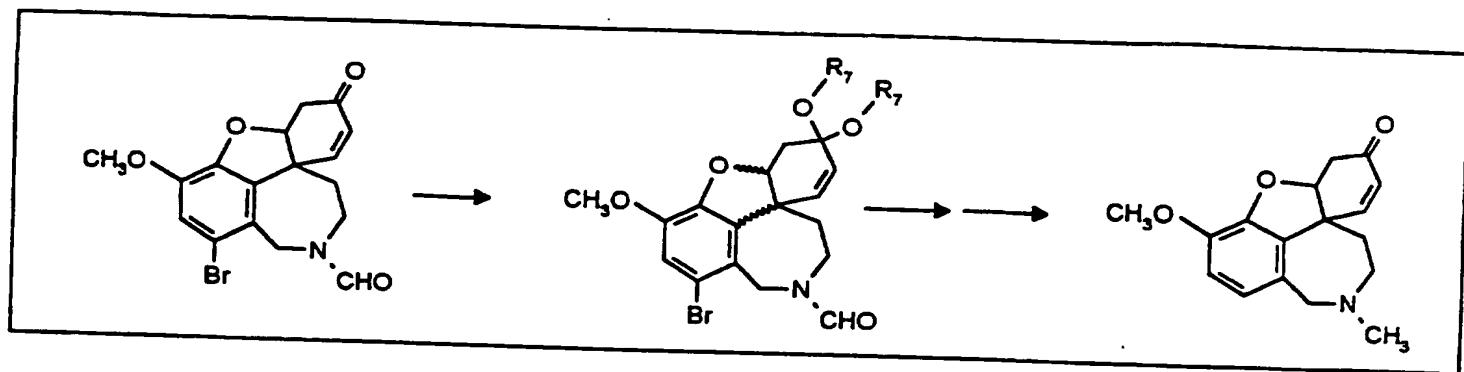
Brom-N-formyl-narwedin-propylenglycolketal (5)**Narwedin-propylenglycolketal (6)****Brom-N-formyl-narwedin-ethylenglycolketal (7)****Narwedin-ethylenglycolketal (8)**

- 21 -

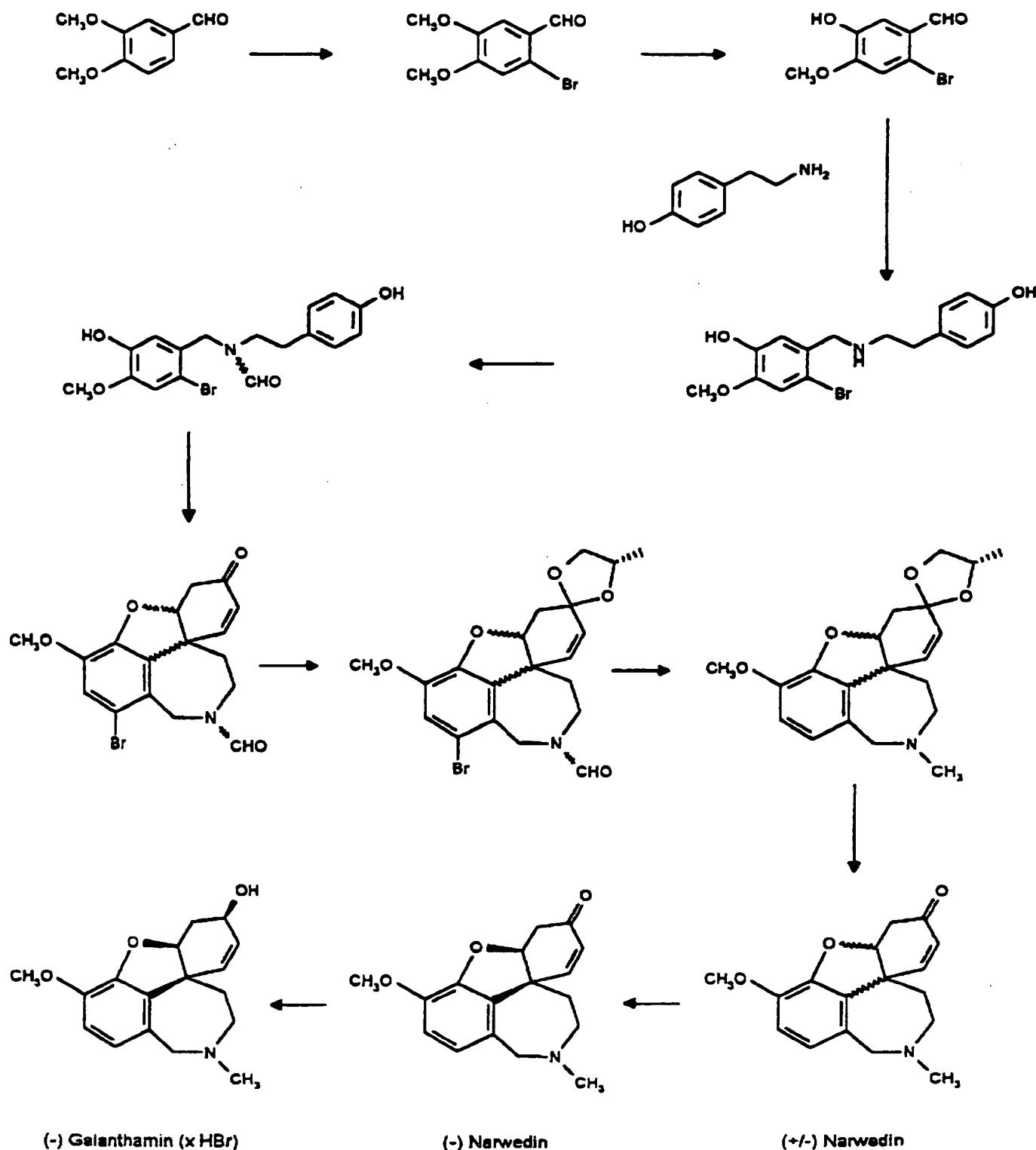
O-(2-Hydroxyethyl)-galanthamin (9)**Brom-N-demethyl-narwedin-ethylenglycolketal (10)****Brom-N-benzyl-narwedin-ethylenglycolketal (11)****Brom-N-demethylnarwedin (12)**

Die diesen Verbindungen zugeordneten Nummern werden auch in den nachstehend wiedergegebenen Reaktionsschemata verwendet.

Reaktionsschemata Narwedin über Ketal-geschütztes Bromformylnarwedin

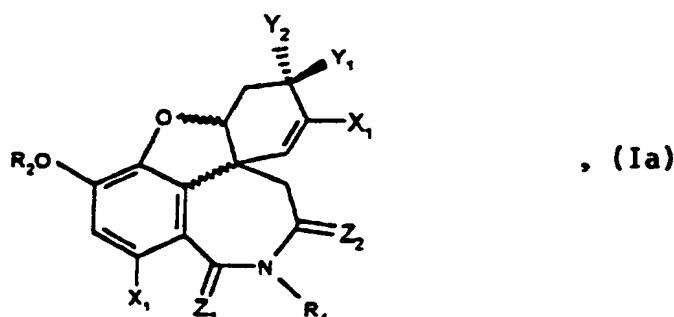


Gesamtübersicht über ein bevorzugtes Verfahren der Erfindung zur Synthese von (-)Galanthamin



Nach einer weiteren Variante der Erfindung geht man zur Herstellung von racemischen Verbindungen vom Narwedintyp so vor, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)

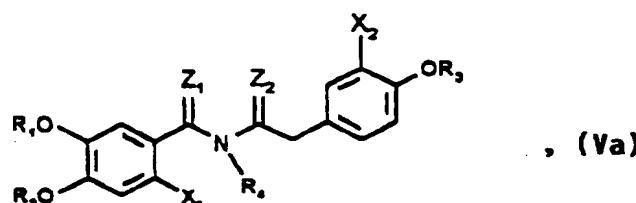
5



10

in der R₂, R₄, X₁, X₂ die bei der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, Z₁ und Z₂ = O, S, N und Y₁, Y₂ = O (Keton) bedeuten durch oxidative Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (Va)

15



20

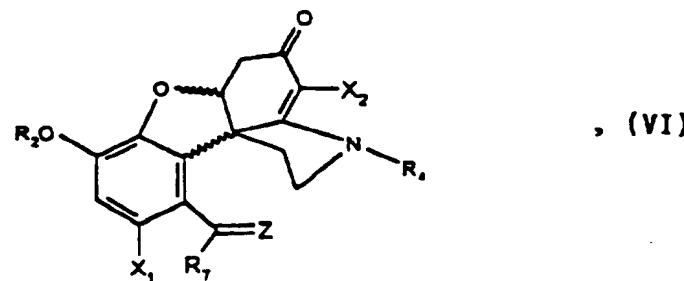
in der R₁, R₂, R₃, R₄, X₁, X₂ die bei der allgemeinen Formel (V) angegebenen Bedeutungen haben, und Z₁ und Z₂ = O, S, N bedeutet, hergestellt wird.

Anschließend wird beispielsweise analog der oben beschriebenen Stufe 7.) in ein Ketal oder
25 Thiketal oder cyclisches Ketal oder cyclisches Thiketal übergeführt, mit einem Reduktionsmittel,
wie LiAlH₄, analog der oben beschriebenen Stufe 8.) reduziert als Ketal oder Thiketal isoliert oder
durch vorzugsweise saure Hydrolyse in die entsprechende Verbindung vom Narwedintyp überge-
führt. Das Reaktionsschema ist in der Übersicht "Synthese von Narwedin über Benzazepinon-Typ"
wiedergegeben (für: Z₂ = H₂).

30

Als Nebenprodukt kann in unterschiedlichen Konzentrationen durch Alkoholyse eine Verbindung der Formel (VI) entstehen,

35

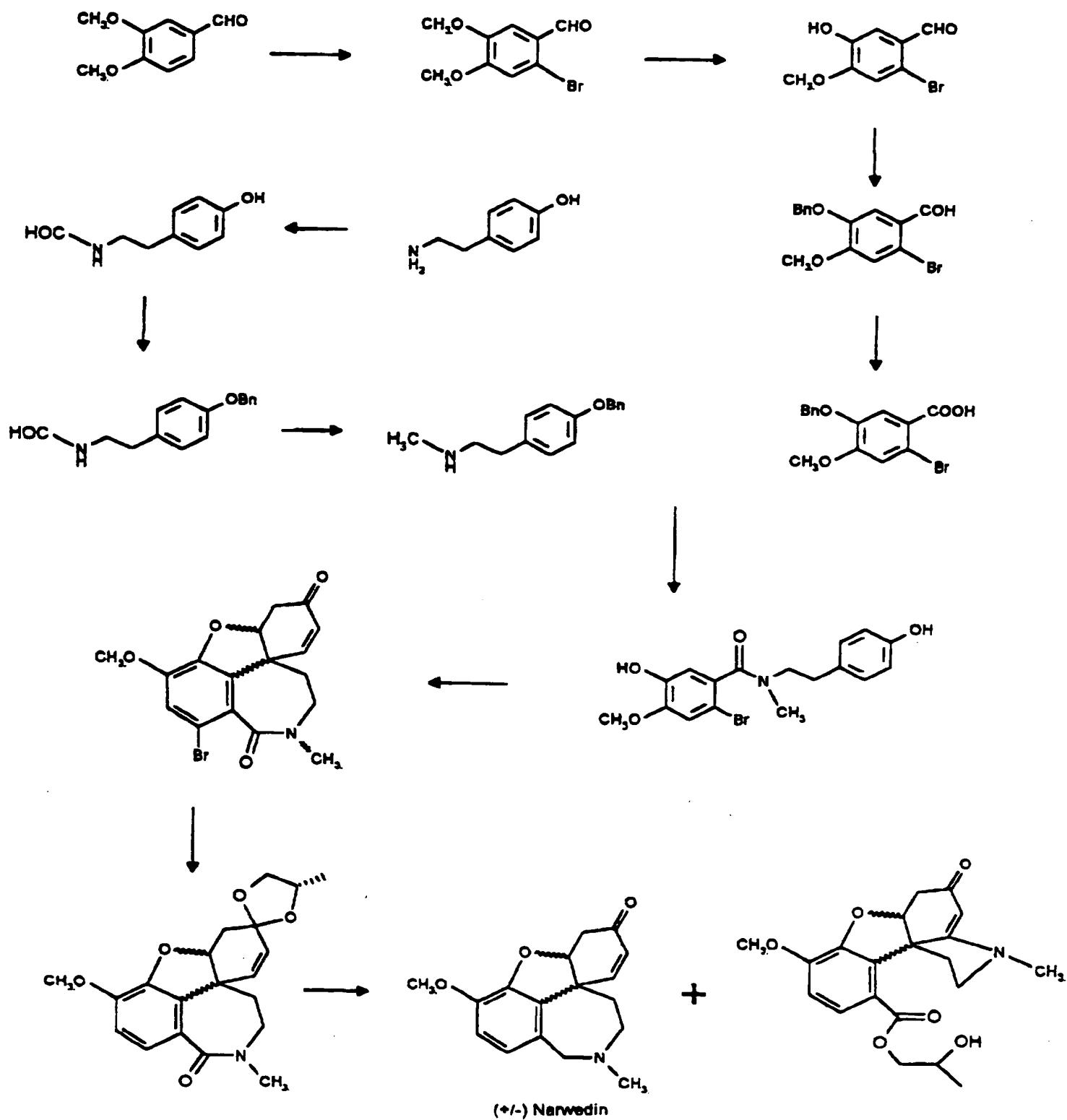


40

- 25 -

wobei R₂, R₄, X₁, X₂, Z₁ und Z₂ die bei der allgemeinen Formel (Ia) genannten Bedeutungen haben und R₇ dem für die Ketalherstellung verwendeten Alkohol oder Thiol, beispielsweise -O-CH₂CH(CH₃)-OH (Propylenglykolrest), entspricht.

Synthese von Narwedin über Benzazepinon-typ

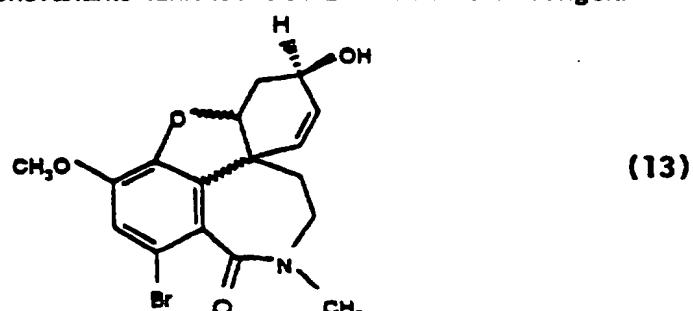


Die Reduktion der Verbindung der allgemeinen Formel (Ia), worin R_2 , R_4 , X_1 , X_2 , die bei der allgemeinen Formel (I) genannten Bedeutungen haben, Z_1 , $Z_2 = O$, S , N , und Y_1 , $Y_2 = O$ (Keton) bedeutet mit L-Selektride ergibt eine Verbindung der Formel (Ia) mit $Y_1 = OH$, $Y_2 = H$.

- 5 Die Reduktion einer Verbindung der Formel (Ia) mit Y_1 , $Y_2 = O$ mit $LiAlH_4$ ergibt eine Mischung vom Galanthamintyp ($Y_1 = OH$, $Y_2 = H$) und Epigalanthamintyp ($Y_1 = H$, $Y_2 = OH$) im Verhältnis von ca. 5:3, wobei X_1 , $X_2 = Br$ zu X_1 , $X_2 = H$ und $Z = O$ zu $Z = H_2$ reduziert werden.

Die beschriebene Verfahrensvariante führt teilweise zu neuen Verbindungen:

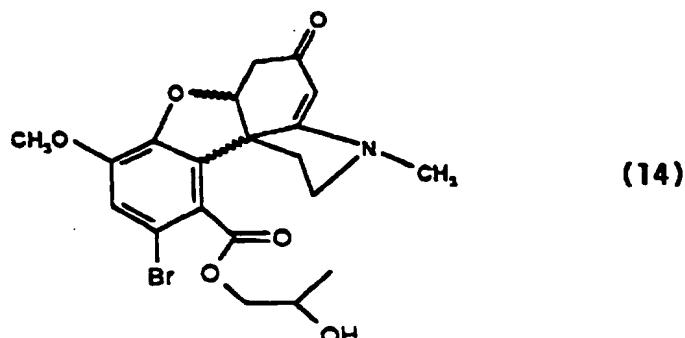
10



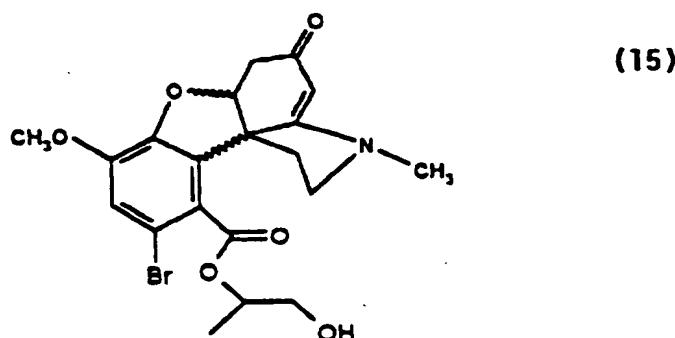
15

20

25



30



- 35 Nachstehend werden Beispiele für die Verfahren der Erfindung angegeben:

Beispiel 1:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

- 40 (allgemeine Formel (V) mit: $R_1=R_3=R_4=X_1=X_2=H$, $R_2=Me$)

In einem gläsernen 5 l Doppelmantelgefäß werden 217,5 g (1,43 Mol) Isovanillin und 200 g (1,45 Mol) Tyramin in 2,5 l Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 2,5 l Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 25 g NaBH₄ (0,66 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, der ausgefallene Niederschlag

- 5 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, der ausgefallene Niederschlag filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 332,3 g (85,1%)

Schmelzpunkt: 176–178°C

Molgewicht: C₁₆H₁₉NO₃ : 273,32

10

Beispiel 2:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(6-brom-3,4-dimethoxy)benzylamin

(allgemeine Formel (V) mit R₃=R₄=X₂=H, R₁=R₂=Me, X₁=Br)

15

In einen 100 ml Rundkolben werden 2,45 g (10 mMol) 6-Brom-3,4-dimethoxybenzaldehyd, 1,37 g (10 mMol) Tyramin in 50 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,8 g NaBH₄ versetzt. Das

- 20 Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 150 g Kieselgel mit Hexan:Ethylacetat=2:8 chromatographiert.

25

Ausbeute: 2,95 g (80,6%) viskoses Öl

Molgewicht: C₁₇H₂₀BrNO₃ : 366,23

Beispiel 3:

30

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-methoxymethoxy)benzylamin

(allgemeine Formel (V) mit R₁=MeOCH₂O, R₂=Me, X₁=X₂=X₃=X₄=R₃=P₄=H)

- 35 In einem 100 ml Rundkolben werden 0,83 g (4,2 mMol) 4-Methoxy-3-methoxymethoxybenzaldehyd [Lit. 16–17] 0,55 g (4,0 mMol) Tyramin in 50 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 4 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,35 g NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und

40

das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 65 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol = 7:3 chromatographiert.

Ausbeute: 1,12 g (83,4%) viskoses Öl

5 Molgewicht: $C_{18}H_{23}NO_4$: 317,37

Beispiel 4:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(6-brom-3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin

10 (allgemeine Formel (V) mit $R_1=R_3=R_4=H$, $X_2=H$, $R_2=Me$, $X_1=Br$)

Methode 1:

In einen 50 ml Rundkolben werden 1,0 g (4,3 mMol) 6-Brom-4-methoxy-3-hydroxybenzaldehyd
 15 [Lit. 18] 0,6 g (4,3 mMol) Tyramin in 20 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 20 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 0,33 g NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit
 20 zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 60 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol=97:3 ...95:5 chromatographiert.

Ausbeute: 1,43 g (93,8%)

25

Methode 2:

In einen 1 l Rundkolben werden 53,38 g (231 mMol) 6-Brom-4-methoxy-3-hydroxybenzaldehyd
 [Lit. 18], 31,7 g (231 mMol) Tyramin in 530 ml Toluol/n-Butanol (1:1) suspendiert und unter
 30 Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 90 min wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 350 ml Methanol aufgenommen und die Suspension mit 12 g NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 1 Stunde gerührt und auf 3 l Eiswasser getropft. Nach 30-minütigem Rühren wird das ausgefallene Produkt filtriert, mit Wasser zweimal gewaschen und im Vakuumtrockenschrank bei 60°C getrocknet.

35

Ausbeute: 70,2 g (86,3%)

Schmelzpunkt: 122-125°C

Molgewicht: $C_{18}H_{18}BrNO_3$:352,21

IR /KBr): 655,76w; 800,45m, 824,97m; 1022,56m; 1165,88m; 1245,88s; 1409,83s; 1448,40s;

40 1510,79s; 1554,48s; 3200-3370br.

¹H-NMR(DMSO-d₆): 7,0–6,60 (m, 6 H); 6,73 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 2,75–2,58 (m, 4H); 2,88 (s, 2 OH). ¹³C-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆): 155,46 s, 147,28 s, 145,95 s, 130,56 s, 129,68 s, 129,12 2d, 116,93 d, 115,61 d, 114,99 2d, 110,95 s, 55,85 q, 51,76 t, 50,16 t, 34,50 t.

5 Beispiel 5:

N-(4-Hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzylamin
(allgemeine Formel (V) mit R₁=Me₃CCO, R₂=Me, X₁=X₂=R₃=R₄=H)

- 10 In einen 50 ml Rundkolben werden 3,63 g (16,5 mMol) (4-Methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzaidehyd 2,06 g (15 mMol) Tyramin in 32 ml Toluol/n-Butanol=1:1 suspendiert und unter Wasserabscheidung auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach 3 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 32 ml Methanol aufgenommen und die klare Lösung mit 1,32 g NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C 4 Stunden gerührt, die Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 50 ml CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit zweimal 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückgebliebene Rückstand wird auf 140 g Kieselgel mit Ethylacetat:Methanol=9:1 → 8:2 chromatographiert.
- 15 Ausbeute: 1,7 g (28,8%) viskoses Öl
Molgewicht: C₂₁H₂₇NO₄ : 357,43

Beispiel 6:

- 25 N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin
(allgemeine Formel (V) mit: R₁=R₃=X₁=X₂=H, R₂=Me, R₄=CHO)

In einen 10 l 3-Halskolben (Tropftrichter Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleitrohr) werden 370 g (1,35 mMol) Verbindung 5(R₁=R₃=R₄=X₁=X₂=H, R₂=Me), 5 l technisches Dioxan und 370 ml technisches DMF vorgelegt. Der Tropftrichter wird mit einer Mischung von 1100 ml (13,66 Mol) HCOOEt und 10 ml HCOOH gefüllt, die Suspension unter Argon magnetisch gerührt und bis zum Sieden erhitzt. Die Innentemperatur steigt bis 100 bis 103°C wobei die Suspension homogen wird. Zu dieser Lösung wird die Lösung aus dem Tropftrichter in 20 bis 30 min zugegeben. Die Innentemperatur senkt sich dabei bis 87 bis 89°C. Die trüb gewordene Reaktionsmischung wird 4 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand portionsweise mit 8 l Eiswasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden filtriert, dreimal mit 2 l Wasser gewaschen und im Vakuum 12 Stunden getrocknet.

- Ausbeute: 360,5 g (88,6%)
40 Schmelzpunkt: 144 bis 148°C

Molgewicht: $C_{17}H_{19}NO_4$:301,33

Beispiel 7:

- 5 N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(6-brom-3,4-dimethoxy)benzylamin
 (allgemeine Formel (V) mit: $R_3=X_2=H$, $X_1=Br$, $R_1=R_2=Me$, $R_4=CHO$)

In einem 250 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleiterrohr) wird eine Mischung von 4,53 g (12,2 mMol) 5 ($R_3=R_4=X_2=H$, $X_1=Br$, $R_1=R_2=Me$), 100 ml technisches Dioxan 10,0 ml (122,0 mMol) HCCOEt und 0,1 ml HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 68 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 40 ml MeOH kristallisiert.

Ausbeute: 3,61 g (75%)

- 15 Schmelzpunkt: 160 bis 162°C

Molgewicht: $C_{18}H_{20}BrNO_4$: 394,24

Beispiel 8:

- 20 N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-t-butylcarbonyloxy)benzylamin
 (allgemeine Formel (V), mit $R_1=Me_3CCO$, $R_2=Me$, $X_1=X_2=R_3=H$, $R_4=CHO$)

In einem 500 ml 3-Halskolben wird eine Mischung von 1,7 g (4,7 mMol) der Verbindung der Formel (V) ($R_1=Me_3CCO$, $R_2=Me$, $X_1=X_2=R_2=R_4=H$), 7,5 ml technisches Dioxan, 7,5 ml HCCOEt und einem Tropfen HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf 30 g SiO₂ mit AcOEt chromatographiert.

Ausbeute: 1,5 g (81,8%) Öl

Molgewicht: $C_{22}H_{27}NO_5$:385,44

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃): 8,20 uns 7,80 (2s, 1 H); 7,16–6,80 (m, 7H); 4,30 (d, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,35 (m, 2 H); 2,70 (m, 2 H); 1,38 (s, 9 H).
¹³C-NMR (CDCl₃): 176,69 s; 163,24 und 162,90 d; 155,36 und 154,99 s; 150,99 und 150,70 s; 140,35 und 140,18 s; 129,67 bis 112,30 m; 55,85 q; 50,94 und 48,46 t; 44,60 und 43,61 t; 38,94 s; 33,60 und 32,24 t; 27,05 3q.

35

Beispiel 9:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(6-brom-3-hydroxy-4-methoxy)benzylamin
 (allgemeine Formel (V) mit $R_1=R_3=X_2=H$, $X_1=Br$, $R_2=Me$, $R_4=CHO$)

40

Methode 1:

- 5 In einem 500 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleiterrohr) wird eine Mischung von 27 g (76,6 mMol) die Verbindung (V) ($R_1=R_3=R_4=X_2=H$, $X_1=Br$, $R_2=Me$), 300 ml technisches Dioxan, 30,0 ml (37,2 mMol) HCOOEt und 0,1 ml HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 72 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus 50 ml Chloroform kristallisiert.

Ausbeute: 23,95 g (82,3%)

10

Methode 2:

- 15 300 g der Verbindung (V) ($R_1=R_3=X_1=X_2=H$, $R_2=Me$, $R_4=CHO$), wurde in 2000 ml wasserfreiem Ethanol und 2000 ml Methylglykol ($H_2O<0,1\%$) durch Erwärmen auf 40°C gelöst, anschließend auf -20°C abgekühlt und 14 ml Brom in 1000 ml Ethanol/Methylglykol (1:1) während 15 min zugetropft, so daß die Temperatur -20°C nicht überstieg. Nun wurde 30 min bei -20°C gerührt, anschließend die Lösung auf ca. 1000 ml eingeengt und unter heftigem Rühren auf 30 l Eis/Wasser gegossen. Es wurde 4 Stunden bei 0°C gerührt, abgesaugt und die farblose, kristalline Substanz im Vakuum (60°C) getrocknet.

20

Ausbeute: 370,2 g (96% d.Th.); Gehalt (HPLC) 82%

Schmelzpunkt: 162 bis 164°C

Molgewicht: $C_{17}H_{18}BrNO_4$; 380,22

25 Beispiel 10:

N-Formyl-N-(4-hydroxyphenethyl)-(4-methoxy-3-methoxymethoxy)benzylamin
(allgemeine Formel (V) mit $R_1=MeOCH_2O$, $R_2=Me$, $X_1=X_2=R_3=H$, $R_4=CHO$)

- 30 In einem 50 ml 3-Halskolben (Tropftrichter, Rückflußkühler, Blasenzähler, Gaseinleiterrohr) wird eine Mischung von 4,9 g (15,4 mMol) der Verbindung (V) ($R_1=MeOCH_2O$, $R_2=Me$, $X_1=X_2=R_3=R_4=H$), 60 ml HCOOEt und ein Tropfen HCOOH unter Rückfluß gekocht. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus AcOEt/Hexan kristallisiert.

35 Ausbeute: 3,95 g (74%)

Schmelzpunkt: 102 bis 104°C

Molgewicht: $C_{19}H_{23}NO_5$; 345,38

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,23 und 7,83 (2s, 1 H); 7,05 bis 6,70 (m, 7 H); 5,20 (s, 2 H); 4,46 und 4,28 (2s, 2 H); 3,87 (s, 3 H); 3,52 (s, 3 H); 3,38 (m, 2 H); 2,70 (m, 2 H).

40 ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 163,20 und 162,86 d; 155,41 und 155,05 s; 149,53 und 149,30 s; 146,53 und

146,33 s; 129,66 und 129,59 s; 129,52 d; 128,56 und 128,02 s; 122,40 d; 121,64 d; 116,71 d; 115,88 d; 115,60 und 115,33 d; 111,75 d; 95,39 t; 56,13 q; 55,79 q; 51,44 und 48,62 t; 45,10 und 43,71 t; 33,72 und 32,27 t.

5 Beispiel 11:

4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-formyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on

(allgemeine Formel (I) mit: R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O)

10

Zu einer Suspension von 16 l Toluol, 600 g K₃[Fe(CN)₆] und 2 l 10% K₂CO₃-Lösung wird bei 70°C 120 g (0,316 Mol) fein pulverisierte Verbindung (V) (R₁=R₃=X₂=H, X₁=Br, R₂=Me, R₄=CHO) auf einmal zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung bei der gleichen Temperatur 30 min unter Zuschalten eines Homogenisators intensiv gerührt, wobei ein unlösliches Polymer ausfällt.

15 Die Reaktionsmischung wird filtriert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 59,6 g (49,9%).

20 Wird für die Cyclisierung Edukt, hergestellt nach Beispiel 9, Methode 2, eingesetzt, so konnte nach Trennung mittels Säulenchromatographie (Kieselgel 60, CHCl₃/MeOH (1-5%)) Nebenprodukt der allgemeinen Formel (I) mir R₂=CH₃, X₁=X₂=Br, R₄=CHO; Y₁, Y₂ = O in 6% Ausbeute gewonnen werden.

¹H-NMR(CDCl₃): 8,23 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,85-3,95 (m, 3H), 4,70 (s, 1H), 3,80 (s,

25 3H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,15 (m, 2H).

¹³C-NMR(CDCl₃ + DMSO d₆): 185,31 und 185,25 s, 162,43 und 161,43 d; 147,12 und 146,84 s; 144,61 und 144,37 s; 142,33 und 141,97 d, 129,27 und 129,13 s, 126,62 und 126,40 s, 123,40 und 123,25 s, 116,67 und 116,46 d, 114,27 und 112,74 s, 87,00 und 86,86 d, 56,01 q, 52,38 und 51,55 s, 46,18 und 45,80 t, 40,58 t, 37,68 und 36,86 t, 34,26 t.

30

Beispiel 12:

(4a,6B)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ol (Galanthamin)

35 (allgemeine Formel (I) mit: R₂=R₄=Me, X₁=X₂=Y₂=H, Y₁=OH)

Methode 1:

In einen 1 l 3-Halskolben legt man 4,6 g (121,21 mMol) LiAlH₄ in 80 ml abs. THF vor und kühlt auf

40 0°C. Zu dieser Suspension werden unter heftigem Rühren 7,36 g (19,47 mMol) der Verbindung (V)

- (R₁=H, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁Y₂=O) in 460 ml abs. THF in 5 min zugetropft, 1 Stunde bei 0°C gerührt und 21 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wird anschließend in einen 1 l Einhalskolben umgefüllt, auf 0°C gekühlt, überschüssiges LiAlH₄ mit einigen Tropfen H₂O zersetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit H₂O versetzt und der pH-Wert mit 2N HCl-Lösung auf 1 gestellt. Die Reaktionslösung wird geschüttelt und aufgewärmt, bis der Niederschlag gelöst ist. Der pH-Wert wird anschließend mit 2N NaOH auf pH 9 eingestellt, die trübe Lösung mit Ethylacetat versetzt, gut geschüttelt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel
- 5 im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (300 g SiO₂, mit CHCl₃:MeOH=97:3—95:5) ergibt farblose Kristalle.
- 10

Ausbeute: 2,23 g (40,03%)

15 Methode 2:

- Zu einer Suspension von 240 mg (6,3 mMol) LiAlH₄ in 4 ml abs. THF wird eine Lösung von 365 mg (1,0 mMol) der Verbindung (I) (R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₂=H, Y₁=OH) in 4 ml wasserfreiem THF bei 0°C zugetropft, eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 23 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt, überschüssiges Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt, mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml cc. NH₄OH verdünnt. Nach dem Schütteln wird der ausgefallene Niederschlag filtriert, die organische Phase getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung des Rückstandes
- 20
- 25 (25 g SiO₂, CHCl₃:MeOH=99:1—96:4) ergibt 140 mg (49%) der Verbindung (I) (R₂=R₄=Me, X₁=X₂=Y₂=H, Y₁=OH).

Methode 3:

- 30 Zu einer Suspension von 100 mg (0,27 mMol) der Verbindung (I) (R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=H=Y₂=H, Y₁=OH) und 10 mg 10% Pd/C in 3 ml Et₃N wird 1,0 ml HCOOH tropfenweise zugegeben. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Rückflußtemperatur wird das Pd/C durch Celite abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen. Die organische Lösung wird zweimal mit gesättigter NH₄Cl-Lösung, einmal mit H₂O gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie getrennt (9 g SiO₂, CHCl₃:MeOH=95:5).
- 35

Ausbeute: 62 mg (79%) Verbindung (I) (R₂=R₄=Me, X₁=X₂=Y₂=H, Y₁=OH)

Schmelzpunkt: 119 bis 121°C

40 Molgewicht C₁₇H₂₁NO₃:287,34

Beispiel 13:

(4a6B)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]
[2]benzazepin-6-ol (Bromgalanthamin)

- 5 (allgemeine Formel (I) mit: R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₂=H, Y₁=OH) und
(4a6a)-4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]
[2]benzazepin-6-ol (Epibromgalanthamin)
(allgemeine Formel (I) mit: R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₁=H, Y₂=OH)
- 10 Zu einer Suspension von 8,0 g (21 mMol) der Verbindung (V) (R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁,Y₂=O) in 150 ml Toluol wird 10 ml (36 mMol) 1,5M DIBAL-H-Lösung in Toluol bei 0°C zugeropft. Die Reaktion wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das restliche Reduktionsmittel mit H₂O zersetzt und anschließend 12 ml konzentriertes NH₄OH zugegeben. Nach 20-minütigem Röhren bei Raumtemperatur wird das ausgefallene Material abfiltriert, die organische Phase
- 15 abgetrennt und die wässrige Phase mit 50 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand (7,7 g) wird mittels Säulenchromatographie getrennt.

Ausbeute: 3,2 g (45,1%) Verbindung (I) mit (R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₂=H, Y₁=OH) und 0,8 g

- 20 (20,7%) Verbindung (I)

(R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₁=H, Y₂=OH)

Daten von Bromgalanthamin (Verbindung (I) mit R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₂=H, Y₁=OH):

Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365,23

- 25 IR(KBr): 689,03m; 778,57m; 839,37m; 989,86m; 1050,66s; 1212,43s; 1279,87s; 1434,08s; 14,72s; 1613,99s; 2667,39m; 3370 bis 3778br
¹H-NMR (CDCl₃): 6,9 (s, 1 H); 6,06 (m, 2 H); 4,60 (d, 1 H); 4,15 (t, 1 H); 3,92 (d, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 3,24 (m, 1 H); 2,98 (dt, 1 H); 2,68 (dd, 1 H); 2,42 (s, 3 H); 2,05 (m, 2 H); 1,60 (dt, 1 H).
¹³C-NMR (CDCl₃): 145,32 s; 144,00 s; 133,96 s; 127,95 d; 127,68 s; 126,51 d; 115,61 d; 114,22 s; 88,56 d; 61,58 d; 58,56 t; 55,95 q; 53,26 t; 48,56 s; 42,06 q; 33,47 t; 29,69 t.

Daten von Epibromgalanthamin (Verbindung (I) mit R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₁=H, Y₂=OH):

Molgewicht: C₁₇H₁₉BrNO₃: 365,23

- 35 IR(KBr): 667,95w; 752m; 836,68m; 1040,31s; 1208,39s; 12,82m; 1435,25m; 1485,72m; 1512,94w; 1558,27w; 1615,19m; 1667,14w; 2943,24w; 3360 bis 3575br.
¹H-NMR (CDCl₃): 6,85 (s, 1 H); 5,96 (AB, 2H); 4,69 (m, 2 H); 4,28 (d, 1 H); 3,90 (d, 1 H); 3,83 (s, 1H); 3,25 (m, 1 H); 2,95 (m, 1 H); 2,85 (dt, 1 H); 2,36 (s 3 H); 2,15 (td, 1 H); 1,69 (m, 2 H).
¹³C-NMR (CDCl₃ + DMSO-d₆): 145,84 s; 143,49 s; 133,89 s; 133,14 d; 126,12 s; 124,35 d; 115,04 s; 113,01 s; 88,26 d; 61,10 d; 57,44 t; 55,58 q; 52,84 t; 47,86 s; 41,20 q; 33,35 t; 31,43 t.

Beispiel 14:

(4a6a)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-ol (Epigalanthamin)

- 5 (allgemeine Formel (I) mit: $R_2=R_4=Me$, $X_1=X_2=Y_1=H$, $Y_2=OH$)

Zu einer Suspension von 240 mg (6,3 mMol) $LiAlH_4$ in 4 ml wasserfreiem THF wird eine Lösung von 365 mg (1,0 mMol) Verbindung (I) ($R_2=R_4=Me$, $X_1=Br$, $X_2=Y_1=H$, $Y_2=OH$) in 4 ml abs. THF bei 0°C zugetropft, eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend 23 Stunden bei Rückflußtemperatur 10 gerührt. Nun wird die Reaktionsmischung auf 0°C gekühlt, überschüssiges Reduktionsmittel mit H_2O zersetzt, mit 50 ml Ethylacetat und 50 ml Ethylacetat und 50 ml konzentrierter NH_4OH verdünnt. Nach dem Schütteln wird der ausgefallene Niederschlag filtriert, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird 15 mittels Säulenchromatographie getrennt (25 g SiO_2), $CHCl_3:MeOH=99:1 \rightarrow 96:4$.

Ausbeute: 140 mg (49%) 1 ($R_2=R_4=Me$, $X_1=X_2=Y_1=H$, $Y_2=OH$)

Schmelzpunkt: 199 bis 201°C

Molgewicht: $C_{17}H_{21}NO_3:287,34$

20

Beispiel 15:

(4a6B)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-ol (N-Demethyl-bromgalanthamin)

- 25 (allgemeine Formel (I) mit: $R_2=Me$, $X_1=Br$, $R_4=X_2=Y_2=H$, $Y_1=OH$)

Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mMol) (I) ($R_2=Me$, $R_4=CHO$, $X_1=Br$, $X_2=H$, $Y_1=Y_2=O$) in 200 ml THF wird 100 ml (100 mMol) 1 M Lösung von L-Selektride bei 0°C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0°C wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H_2O zersetzt und die 30 Reaktionsmischung mit 100 ml 25%iger NH_4OH -Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schüttelrichter überführt, mit 100 ml 25%iger NH_4OH -Lösung versetzt und mit 3 x 200 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (650 g SiO_2 Kieselgel 35) $CHCl_3:MeOH=95:5 \rightarrow 9:1$) ergibt farblosen Schaum.

Ausbeute: 7,3 g (75,8%)

$C_{16}H_{18}BrNO_3:352,21$

IR(KBr): 748,19 m; 793,11 m; 828,59m; 927,62w; 991,65w; 1058,8s; 1214,79s; 1281,61s; 14,29s;

- 40 1488,49s; 1571,11w; 1616,51s; 2912,36s; 3280 bis 3420br.

UV(MeOH): λ_{max} : 225,0 und 297,5 nm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,85 (s, 1H); 6,02 (AB, 2H); 4,53 (s, 1H); 4,81 und 4,48 (AB, 2H); 4,10 (m, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,22 (m, 2H); 2,63 (dd, 1H); 2,29 (s, br, 2H); 2,00 (m 1H); 1,78 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 145,79s; 143,96s; 134,06s; 131,64s; 127,87d; 126,83d; 115,46d; 113,02s;

5 88,44d; 61,67d; 56,04q; 52,65t; 49,23s; 46,59t; 39,81tt; 29,71t.

Beispiel 16:

(4 α 6B)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]

10 [2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-bromgalanthamin)

(allgemeine Formel (I) mit: $R_2=\text{Me}$, $X_1=\text{Br}$, $R_4=X_2=Y_2=\text{H}$, $Y_1=\text{OH}$) und (4 α 6B)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-6H-benzofuro[3a,3,2-ef] [2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-epibromgalanthamin)

(allgemeine Formel (I) mit: $R_2=\text{Me}$, $X_1=\text{Br}$, $R_4=X_2=Y_1=\text{H}$, $Y_2=\text{OH}$)

15

Zu einer Suspension von 1,0 g (2,6 mMol) (I) ($R_2=\text{Me}$, $R_4=\text{CHO}$, $X_1=\text{Br}$, $X_2=\text{H}$, $Y_1=Y_2=\text{O}$) in 5 ml THF wird 3,0 g (11,8 mMol) $\text{LiAlH}(\text{i-B}_4\text{O})_3$ in 15 ml THF 0°C in 30 min zugetropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 22-stündigem Kochen wird der mit dem Reagenz gebildete Komplex mit H_2O zersetzt und die Reaktionsmischung

20 mit 10 ml 25%iger NH_4OH -Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 10 ml 25%iger NH_4OH -Lösung versetzt und mit 3 x 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel in Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (60 g SiO_2 Kieselgel

25 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=95:5\rightarrow9:1\rightarrow8:2$) ergibt zwei Produkte.

300,0 mg (32,2% N-Demethyl-bromgalanthamin (allgemeine Formel (I) mit $R_2=\text{Me}$, $X_1=\text{Br}$, $R_4=X_2=Y_2=\text{H}$, $Y_1=\text{OH}$) als farblosen Schaum und 270 mg (29,0% N-Demethyl-bromgalanthamin (allgemeine Formel (I) mit $R_2=\text{Me}$, $X_1=\text{Br}$, $R_4=X_2=Y_1=\text{H}$, $Y_2=\text{OH}$) als farblosen Schaum.

30 Daten von N-Demethyl-epibrom-galanthamin:

Molgewicht: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3$: 352,21

IR(KBr): 781,60w; 834,28w; 976,63w; 1050,28m; 1179,73m; 1211,87m; 1280,07m; 1435,24m; 1486,10m; 1616,37m; 2923,54w; 3700-2900mbr.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6,86 (s, 1H); 5,92 (AB, 2H); 4,56 (m, 2H); 4,50 und 3,82 (AB, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,28 (m, 2H); 2,52 (m, 1H); 2,20-1,70 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 146,73s; 143,91s; 134,10s; 132,17s; 132,17d; 131,48d; 126,34d; 115,34d; 112,44s; 88,51d; 62,81d; 56,10q; 52,34t; 49,25s; 46,82t; 40,52t; 32,07t.

Beispiel 17:

(4aR)-4a,5,9,10,11,12-hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]
[2]benzazepin-6-ol (N-Demethyl-bromgalanthamin)

- 5 (allgemeine Formel (I) mit: R₂=R₄=Me, X₁=Br, X₂=Y₂=H, Y₁=OH)

Methode 1:

- Zu einer Lösung von 2,0 g (5,6 mMol) (I) (R₂=Me, X₁=Br, R₄=X₂=Y₂=H, Y₁=OH) in 20 ml H₂O
- 10 werden 5 ml 89%iger HCOOH, 5 ml 37%iger CH₂O gegeben und unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktionsmischung mit H₂O verdünnt, der pH-Wert mit 25%iger NH₄OH auf 9 eingestellt und mit 3 x 20 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (150 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=97:—95:5) ergibt farblosen
- 15 Schaum.

Ausbeute: 2,0 g (96,4%)

Methode 2:

20

- Zu einer Suspension von 10 g (26,4 mMol) (I) (R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁=Y₂=O) in 200 ml THF wird 100 ml (100 mMol) 1 M Lösung von L-Selektride bei 0°C in 30 min zugetropft. Nach 60-minütigem Rühren bei 0°C wird der Reagenz mit H₂O zersetzt und die Reaktionsmischung mit 100 ml 25%iger NH₄OH-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird das
- 25 Lösungsmittel im Vakuum auf die Hälfte konzentriert, in einen Schütteltrichter überführt, mit 100 ml 25%iger NH₄OH versetzt und mit 3 x 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Zum Rückstand werden 50 ml H₂O, 30 ml 98%ige HCOOH, 30 ml 37%ige CH₂O-Lösung gegeben und die Reaktionsmischung unter Rückfluß gekocht. Nach 15-minütigem Kochen wird die Reaktion mit
- 30 NH₄OH neutralisiert und mit 3 x 200 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Chromatographische Reinigung des Rückstandes (600 g SiO₂ Kieselgel CHCl₃:MeOH=9:1 —8:2) ergibt farblosen Schaum.

35 Ausbeute: 6,4 g (66,2%).

Beispiel 18:

Optische Trennung von (±)Galanthamin

40

Eine Lösung von 500 mg (\pm)Galanthamin (1,74 mMol) Verbindung (I) ($R_2=R_4=Me$, $X_1=X_2=Y_2=H$, $Y_1=OH$) in 1,0 ml MeOH wird mit einer Lösung von 672,2 mg (1,74 mMol) (+)Di-p-Toluyl-D-weinsäure in 4 ml MeOH bei Raumtemperatur versetzt. Nach 24-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird die ausgefallene kristalline Substanz filtriert und mit MeOH gewaschen. Die

- 5 Mutterlauge wird für das andere Isomer aufgehoben. Umkristallisieren aus EtOH ergibt 450 mg (-) Galanthamin-(+)Di-p-Toluoyl-tartrat (Verbindung (II)) $R_2=R_4=Me$, $R_5=X_1=X_2=Y_2=H$, $Y_1=OH$, $Z=(+)$ Di-p-Toluoyl-tartrat), Schmelzpunkt: 182 bis 184°C. Die freie Base wird mit $CHCl_3/NH_4OH$ aus dem Salz freigesetzt $[\alpha]_D = -101,8^\circ$.
- 10 Die methanolische Mutterlauge wird eingedampft, die Base mit $CHCl_3/NH_4OH$ freigesetzt, in 0,5 ml MeOH aufgelöst und mit einer Lösung von 215 mg (0,55 mMol) (-)Di-p-Toluyl-L-weinsäure versetzt. Nach 24-stündigem Stehenlassen im Kühlschrank wird das ausgefallene Material filtriert und mit MeOH gewaschen. Umkristallisieren aus EtOH ergibt 242 mg (+)Galanthamin-(-)Di-p-Toluoyl-tartrat (Verbindung (II)) $R_2=R_4=Me$, $R_5=X_1=X_2=Y_2=H$, $Y_1=OH$, $Z=(-)$ Di-p-Toluoyl-tartrat), Schmelzpunkt: 144 bis 148°C. Das Salz wird in die freie Base mit $CHCl_3/NH_4OH$ konvertiert. $[\alpha]_D = +98,9^\circ$.

Beispiel 19:

- 20 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-formyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ethylenketal (allgemeine Formel (I) mit $R_2=Me$, $R_4=CHO$, $X_1=Br$, $X_2=H$, Y_1 , $Y_2=-O-(CH_2)_2-O-$)

- 25 5,0 g Verbindung (I) mit $R_2=Me$, $R_4=CHO$, $X_1=Br$, $X_2=H$, Y_1 , $Y_2=O$, 10,0 g Ethylenglykol und 0,05 g p-TsOH wurden in 100 ml Toluol (bei Raumtemperatur 2-phasisig) unter heftigem mechanischem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt (ab ca. 90°C homogen) und 2 Stunden unter Wasserabscheidung gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt (wobei die Toluolphase die obere Phase ist), die Ethylenglykolphase 2 mal mit 20 ml Toluol extrahiert, die vereinten Toluolphasen mit 2 x 50 ml ges. $NaHCO_3$ Lösung geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

30

Ausbeute: 5,40 g gelblicher Schaum (96,7% d.Th. roh), der über Nacht kristallisierte.

Säulenchromatographie von 1,0 g (60 g Kieselgel 60, $CHCl_3/1$ bis 2% MeOH) ergab: 0,62 g farbloser Schaum, der aus EtOAc kristallisierte.

Schmelzpunkt: 212 bis 214°C

35 Molgewicht: $C_{19}H_{20}BrNO_5$: 422,28

1H -NMR ($CDCl_3$): 8,12 (d, H), 6,87 (s, H), 6-06 (t, H), 5,72 (d,H), 5,64 (d, H/2), 5,11 (d,H/2), 4,54 (b, H), 4,48 (d, H/2), 4,31 (d, H/2), 3,50-4,10 (m, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (d, H), 2,27 (d, H), 1,74-2,10 (m, 2H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$): 162,40, 161,65, 147,08, 144,81, 144,55, 132,14, 131,96, 127,68, 127,48, 115,68,

40 115,43, 126,71, 126,44, 113,12, 111,59, 102,04, 87,07, 86,90, 65,14, 64,23, 55,88, 51,43, 46,11,

48,41, 40,67, 39,27, 35,96, 32,94.

Beispiel 20:

- 5 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-formyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]-benzazepin-6-propylenketal (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=-O-CH₂-CH(CH₃)-O-)

- 10 100 g Verbindung (I) mit R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O, 100 g Propylenglykol und 0,5 g H₂SO₄ wurden in 800 ml Toluol (bei Raumtemperatur 2-phasisig) unter heftigem mechanischem Rühren auf Rückflußtemperatur erwärmt (ab ca. 80°C homogen) und 14 Stunden unter Wasserabscheidung gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die Phasen getrennt (wobei die Toluolphase die obere Phase ist), die Propylenglykolphase 2 mal mit 100 ml Toluol extrahiert, die vereinten Toluolphasen mit 2 x 200 ml ges. NaHCO₃-Lösung geschüttelt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

15

Ausbeute: 115,3 g gelblicher Schaum (100% d.Th. roh), der über Nacht kristallisierte. Säulenchromatographie von 1,0 g (60 g Kieselgel 60, CHCl₃/ 1 bis 2% MeOH) ergab: 0,80 g farbloser Schaum, der aus EtOAc kristallisierte.

Schmelzpunkt: 170 bis 171°C

- 20 Molgewicht: C₂₀H₂₂BrNO₅: 436,28

¹H-NMR (CDCl₃): 8,12 (d, H), 6,88 (s, H), 5,96–6,17 (m, H), 5,75 (dd, H), 5,68 (d, H/2), 5,10 (d, H/2), 4,53 (b, H), 4,48 (d, H/2), 4,31 (d, H/2), 3,12–4,38 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 2,56–2,80 (m, H), 2,05–2,35 (dd, H), 1,83–2,05 (m, 2H), 1,22–1,47 (m, 3H).

¹³C-NMR(CDCl₃): 162,48, 161,72, 147,17, 144,89, 144,64, 132,16, 129,04, 128,51, 128,57, 127,82,

- 25 127,70, 127,61, 115,70, 115,48, 127,09, 126,77, 126,5, 113,20, 111,66, 102,38, 102,22, 87,25, 87,07, 73,38, 72,46, 71,67, 71,41, 71,23, 70,55, 70,28, 55,92, 51,52, 46,18, 48,43, 40,77, 39,29, 36,07, 35,97, 34,58, 33,68, 33,44, 33,13, 18,68, 17,59, 17,45.

- 30 Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusätzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der (+/-)Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formylgruppe verursachten, bewirken.

Beispiel 21:

- 35 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-ethylenketal (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=CH₃, X₁=X₂=H, Y₁, Y₂=-O-CH₂-CH₂-O-)

- 40 2,0 g Verbindung (I) mit R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O-(CH₂)₂-O- wurden in 50 ml wasserfreiem THF suspendiert, auf 0°C abgekühlt, und 20 ml LiAlH₄/Diethylether (1M) über 5 min zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Nun wurde 12 Stunden bei Rückflußtemperatur (45

bis 52°C) gerührt, abgekühlt, 3 ml THF/Wasser (2:1) zugetropft, mit 50 ml NH₄OH (25%) alkalisch gemacht und 4 mal mit 50 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

5 Ausbeute: 1,52 g gelbliches Öl (92,9% d.Th.).

Säulenchromatographie (80 g Kieselgel 60, EtOAc/MeOH 8:2) ergab: 0,82 g farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 109–110°C

Molgewicht: (C₁₉H₂₃NO₄): 329,40

¹H-NMR (CDCl₃): 1,65 (ddd, 1H), 2,10 (ddd, 1H), 2,15 (dd, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,65 (dd, 1H), 3,05

10 (ddd, 1H), 3,20 (ddd, 1H), 3,60 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,90–4,05 (m, 4H), 4,10 (d, 1H), 4,55 (dd, 1H), 5,65 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,55, 6,60 (2x d, 2H)

¹³C-NMR(CDCl₃): 33,2 (t), 33,8 (t), 41,7 (q), 47,8 (t), 53,8 (s), 55,5 (q), 60,2 (t), 64,0, 65,0 (2x t),

87,1 (d), 102,5 (s), 110,9 (d), 121,1 (d), 125,9 (d), 128,7 (s), 128,9 (s), 131,8 (d), 143,8 (s), 146,5

15 (s).

Beispiel 22:

4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-

20 (2-hydroxyethyl)ether (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=CH₃, X₁=X₂=H, Y₁, = -O-CH₂-CH₂-OH, Y₂=H)

1,0 g Verbindung (I) mit R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O-(CH₂)₂-O- wurden in 25 ml THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 9 ml LiAlH₄ /THF (1M) über 5 min zugetropft und 30 min bei 0°C gerührt.

25 Nun wurde 48 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt, 25 ml NH₄OH (25%) tropfenweise zugegeben und 4 mal mit 20 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft:

Ausbeute: 0,76 g gelbliches Öl (92,9% d.Th.).

30 Säulenchromatographie (40 g Kieselgel 60, CHCl₃/ 2–7% MeOH) ergab: 0,62 g farblosen Schaum.
Molgewicht: (C₁₉H₂₄NO₄): 330,40

¹H-NMR (CDCl₃): 1,52 (dd, H), 1,85 (td, H), 2,10 (dt, H), 2,35 (s, 3H), 2,82 (d, H), 3,02 (d, H), 3,20 (b, H, D₂O-tauschbar), 3,24 (d, H), 3,53–3,72 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,94 (t, H), 4,10 (d, H), 4,54 (b, H), 5,94 (d, H), 6,22 (d, H), 6,33 (d, H), 6,61 (d, H).

35 ¹³C-NMR (CDCl₃): 26,50, 34,35, 41,57, 48,01, 53,57, 55,72, 60,17, 61,78, 68,42, 69,48, 86,85, 111,06, 121,22, 124,60, 128,95, 129,21, 131,86, 143,88, 146,15.

Beispiel 23:

40 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-demethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-

ef[2]benzazepin-6-ethylenketal (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=H, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=-O-CH₂-CH₂-O-)

- 0,11 g Verbindung (I) mit R₂=Me, R₄=CHO, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O-(CH₂)₂-O- wurden in 10 ml
- 5 THF gelöst, auf 0°C abgekühlt, 0,3 ml LiAlH₄ /THF (1M) über 5 min zugetropft und 30 min bei 0°C gerührt. Überschüssiges THF wurde abgedampft, mit 10 ml NH₄OH (25%) aufgenommen und 3 x mit 10 ml EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,13 g öliges Rohprodukt.

- 10 Säulenchromatographie (5 g Kieselgel 60, CHCl₃/ 2-7% MeOH) ergab: 80 mg farblosen Schaum (77,9% d.Th.)

Molgewicht: (C₁₈H₂₀BrNO₄): 394,27

¹H-NMR(CDCl₃): 6,82 (s, H), 6,16 (d, H), 5,67 (d, H), 4,55 (b, H), 4,48 (d, H), 3,84-4,08 (m, 5H), 3,78 (s, 3H), 3,04-3,37 (m, 2H), 2,62 (bd, H), 2,15 (dd, H), 1,70-1,95 (m, 3H)

- 15 ¹³C-NMR(CDCl₃): 146,69, 144,00, 133,07, 131,29, 129,00, 112,16, 126,30, 115,25, 102,37, 87,28, 65,11, 64,17, 55,78, 52,46, 49,02, 40,13, 33,06.

Beispiel 24:

- 20 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-benzyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2-benzazepin-6-ethylenketal (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=-CH₂-Ph, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=-O-CH₂-CH₂-O-)

- 25 250 mg (0,63 mMol) Verbindung (I) mit R₂=Me, R₄=H, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O-(CH₂)₂-O- (N-Demethylbromnarwedinenethylenketal) und 63 mg (0,63 mMol) Triethylamin wurden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt, 108 m (0,63 mMol) Benzylbromid bei Raumtemperatur zugegeben und anschließend 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 50 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (über Na₂HO₄) und eingedampft.

Ausbeute: 260 mg (84,7% d.Th.) farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 118-119°C

DC: EtOAc: MeOH = 9:1

- 35 Molgewicht: (C₂₅H₂₆BrNO₄), 484,39

¹H-NMR (CDCl₃; d(ppm)): 1,65 (ddd, 1H), 2,05-2,30 (m, 2H), 2,65 (dd, 1H), 3,00-3,30 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,90-4,20 (m, 5H), 4,35 (dd, 1H), 4,60 (ddd, 1H), 5,70 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, d(ppm)): 33,1 (d), 33,4 (t), 48,5 (s), 50,7 (t), 55,8 (q), 56,4 (t), 56,9 (t), 64,2, 65,1

- 40 (2't), 87,4 (d), 102,3 (s), 113,6 (s), 115,6 (d), 126,6, 128,2, 128,9 (3'd), 127,1 (d), 3,1 (s), 137,9 (s),

144,2 (s), 146,3 (s).

Beispiel 25:

- 5 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-demethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-on (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=H, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O)=N-Demethylbromnarwedin

250 mg (0,63 mMol) Verbindung (I) mit R₂Me, R₄=H, X₁=Br, X₂=H, Y₁, Y₂=O-(CH₂)₂-O(=N-Demethylbromnarwedinethylenketal) wurden in 20 ml 2 N Salzsäure gelöst und für 15 min auf 100°C erhitzt. Anschließend wurden 20 ml konz. wässriger Ammoniak zugegeben, kurz erhitzt, das Reaktionsgemisch abgekühlt und ein Niederschlag erhalten, der abgesaugt und bei 50°C(20 mm getrocknet wurde.

Ausbeute: 130 mg (58,6% d.Th.) farblose Kristalle

15 Schmelzpunkt: 173-174°C

DC: EtOAc: MeOH = 8:2

Molgewicht: (C₁₆H₁₆Br, NO₃), 350,21

¹H-NMR (DMSO-d6, d(ppm)): 1m90-2,15 (m, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,10-3,35 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,90 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,55 (dd, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,05 (d, 1H)

20 ¹³C-NMR(DMSO-d6, d(ppm)): 36,3 (d), 37,0 (t), 45,6 (s), 49,5 (t), 51,3 (t), 55,9 (q), 87,6 (d), 112,5 (s), 116,0 (d), 126,6 (d), 129,6 (s), 132,0 (s), 143,7 (s), 144,8 (d), 146,6 (s), 194,0 (s)

Beispiel 26:

- 25 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-Demethyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-on (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=H, X₁=X₂=H, Y₁, Y₂=O)

Beispiel 27:

- 30 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-benzyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-on (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=CH₂-Ph, X₁,X₂=H, Y₁, Y₂=O)

Beispiel 28:

- 35 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef]2benzazepin-6-propylenketal (allgemeine Formel (I) mit R₂=Me, R₄=CH₃, X₁=X₂=H, Y₁, Y₂=O-CH₂-CH(CH₃)-O-)

37,5 g LiAlH₄ wurden unter Argon in einen vorgetrockneten 4-l-Mehrhalskolben gefüllt und 800 ml

THF aus einem Tropftrichter zulaufen gelassen, wobei unter heftigem Schäumen die Temperatur auf

40 ca. 45°C anstieg (hängt vom Wassergehalt des THF und des Reaktionskolbens ab). Nun wurde eine

Suspension aus 114 g Verbindung (I) mit $R_2=Me$, $R_4=CHO$, $X_1=Brom$, $X_2=H$, Y_1 , $Y_2=O-CH_2-CH(CH_3)-O-$ (roh) in 400 ml THF über 15 min zugetropft, wobei die Temperatur auf Rückflußtemperatur (ca. 65–68°C) anstieg. Nun wurde unter mechanischem Rühren 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt und tropfenweise unter Kühlung 100 ml Wasser in 100 ml THF zugegeben.

Entnahme von 10 ml, Alkalisch machen mit NH_4OH und Extraktion mit EtOAc (3 x 20 ml) ergab nach Eindampfen öliges Produkt

10 Säulenchromatographie (5 g Kieselgel 60, $CHCl_3/3\%-5\% MeOH$) von 0,17 g ergab: 0,1 g farblosen Schaum

Molgewicht: ($C_{20}H_{25}NO_4$): 343,42

15 ^1H-NMR ($CDCl_3$): 6,60 (dd, 2H), 6,16 (dt, H), 5,68 (dd, H), 4,55 (m, H), 4,38–4,00 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,68–2,95 (m, 4H), 2,78–2,60 (m, H), 2,35 (s, 3H), 2,24–2,02 (m, 2H), 1,62 (bd, H), 1,28 (t, 3H)
 $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$): 146,59, 143,92, 132,04, 131,90, 129,57, 129,16, 128,86, 128,76, 128,39, 127,44, 126,92, 126,12, 126,02, 121,16, 111,05, 110,90, 110,77, 102,87, 102,73, 87,23, 73,15, 72,24, 71,43, 71,12, 70,44, 70,17, 60,28, 55,59, 55,53, 55,45, 53,83, 47,87, 47,80, 47,75, 41,80, 41,70, 34,84, 33,95, 33,66, 33,37, 18,66, 17,62, 17,43

20

Anmerkung NMR, Diastereomere: Aufgrund des zusätzlich eingeführten chiralen Zentrums mittels der (+/-)-Propylengruppe kommt es zur Bildung von Diastereomeren, die eine zusätzliche Signalaufspaltung zu jener, von der Formyigruppe verursachten, bewirken.

25 Beispiel 29:

4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-3-methoxy-11-methyl-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepin-6-on, Narwedin. (Allgemeine Formel (I) mit $R_2=Me$, $R_4=CH_3$, $X_1=X_2=H$, Y_1 , $Y_2=O$)

30 37,5 g $LiAlH_4$ wurden unter Argon in einen vorgetrockneten 4-l Mehrhalskolben gefüllt und 800 ml THF aus einem Tropftrichter zulaufen gelassen, wobei unter heftigem Schäumen die Temperatur auf ca. 45°C anstieg (hängt vom Wassergehalt des THF und des Reaktionskolbens ab). Nun wurde eine Suspension aus 114 g Verbindung (I) mit $R_2=Me$, $R_4=CHO$, $X_1=Brom$, $X_2=H$, Y_1 , $Y_2=O-CH_2-CH(CH_3)-O-$ (roh) in 400 ml THF über 15 min zugetropft, wobei die Temperatur auf Rückflußtemperatur (ca. 65–68°C) anstieg. Nun wurde unter mechanischem Rühren 10 Stunden auf Rückflußtemperatur erwärmt, abgekühlt und tropfenweise unter Kühlung 100 ml Wasser in 100 ml THF zugegeben.

40 Nun wurde mit 1,25 lit 2n HCl und 60 ml konz. HCl auf pH 0 bis 1 gebracht und 30 min bei 60°C gerührt, anschließend wurde in einen 5 lit. Scheidetrichter überführt, mit 1 lit. EtOAc überschichtet

und mit NH₄OH (ca. 250 ml) auf pH 10 gebracht und extrahiert. Die wässrige Phase wurde ein weiteres Mal mit 1 l EtOAc + 300 ml THF extrahiert, anschließend der Niederschlag über Celite abfiltriert und weitere 2 mal mit 500 ml EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft.

5 Ausbeute: 64,8 g (86,9% d.Th. roh) gelbe Kristalle

Molgewicht: 285,32 (C₁₇H₁₉NO₃)

DC: CHCl₃/MeOH (5%)

Schmelzpunkt: 189–192°C

10 Beispiel 30:

(-)Narwedin:

122,4 g (+/-)Narwedin wurden in 1,9 l EtOH (96%)-Triethylamin (9:1) auf Rückflußtemperatur erwärmt, bis eine homogene Lösung entstand. Nun wurde langsam abgekühlt und bei 68°C 4,0 g (-)Narwedin zugegeben und 7 Tage bei 40°C gerührt. Abkühlen auf Raumtemperatur, Absaugen und Trocknen des kristallinen Niederschlages ergaben (-)Narwedin (Fraktion I). Die Mutterlauge wurde zur Trockene eingedampft, mit 200 ml Ethanol (96%)/Triethylamin (9:1) auf Rückflußtemperatur erwärmt und in der oben angeführten Weise mit 0,4 g (-)Narwedin versetzt und 7 Tage bei 40°C gerührt. Abkühlen, Absaugen und Trocknen ergaben (-)Narwedin (Fraktion II).

Ausbeute:

Fr I: 98,6 g farblose Kristalle (80,5% d.Th.)

25 Fr II: 7,4 g (6,0% d.Th.)

Drehwert: Fr I: $[\alpha]^{18} = -407^\circ$ (c=1,5/CHCl₃)

Fr II: $[\alpha]^{18} = -401^\circ$ (c=1,5/CHCl₃)

Molgewicht: C₁₇H₁₉NO₃ (285,32)

Schmelzpunkt: 189–192°C

30

Beispiel 31:

(-)Galanthamin

35 98,6 g (-)Narwedin wurden bei Raumtemperatur portionsweise zu 1 l L-Selektride in THF (1-molar) zugegeben und 1 Stunde gerührt. Nun wurden 100 ml MeOH langsam zugetropft, die trübe Lösung zur Trockene eingedampft und mit 3 l Ethanol (96%) aufgenommen. Mit einer Lösung von wässriger 60% HBr in EtOH (1:1) wurde tropfenweise auf pH 1 angesäuert und über Nacht bei 0°C stehengelassen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet.

40 Ausbeute: 120,1 g (94,5% d.Th.)

Drehwert: $[\alpha]^{18} = -88^\circ$ ($c = 1,5/\text{H}_2\text{O}$)

Molgewicht: $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \times \text{HBr}$ (368,25)

Schmelzpunkt: 244–247°C (Zersetzung)

5 Beispiel 32:

3-Benzoyloxy-N-4-(benzyloxyphenethyl)-6-brom-4-methoxy-N-methylbenzamid (allgemeine Formel (Va) mit $R_1, R_3 = \text{Benzyl}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$).

- 10 20,0 g 3-Benzoyloxy-6-brom-4-methoxybenzoësäure wurden in 250 ml p.a. Chloroform gelöst, anschließend wurden 21,6 ml Thionylchlorid (35,29 mg = 0,297 mol = 5 Äqu.) zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht, anschließend überschüssiges $\text{CHCl}_3 + \text{SOCl}_2$ abdestilliert. Das erhaltene Säurechlorid wurde in 150 ml CHCl_3 aufgenommen.
- 15 14,24 g O-Benzyl-N-methyltyramin wurden in 60 ml p.a. CHCl_3 gelöst, dann wurden 100 ml 2N NaOH zugegeben. Dem 2-phasigen Gemisch wurde unter kräftigem Rühren bei Raumtemperatur das gelöste Säurechlorid zugegeben und über Nacht gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wurde aus 250 ml Ethanol umkristallisiert.
- 20 Ausbeute: 27,76 g 83% d.Th. farblose Kristalle.
DC: Petrolether/EtOAc (25:75)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: Aufgrund des Amides treten zwei Konformere (Rotamere) auf.

2,69 + 3,12 (2s, je 1,5H); 2,95 + 3,21 (2t, je 1H); 3,75 (t, 1H); 3,9 (s, 3H) 4,96 – 5,14 (m, 4H), 7,1 –

25 7,48 (m, 16H).

$^{13}\text{C-NMR}(\text{CDCl}_3)$:

32, 26, 36,55, 32,48, 33,39, 48,75, 52,34, 56,14, 70,92, 71,10, 112,82, 113,05, 114,77, 115,69, 127,23, 128,47, 129,73, 129,78

30 Beispiel 33:

6-Brom-3-hydroxy-N-(4-hydroxyphenethyl)-4-methoxy-N-methylbenzamid (allgemeine Formel (Va) mit $R_1 = R_3 = \text{H}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$)

- 35 5,0 g 3-Benzoyloxy-N-4-(benzyloxyphenethyl)-6-brom-4-methoxy-N-methylbenzamid (allgemeine Formel (Va) mit $R_1, R_3 = \text{Benzyl}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$) wurden mit 50 ml Ethanol und 21,6 ml HBr auf 60°C erwärmt und 9 Stunden gerührt. Lösung wurde langsam auf 1 l Eiswasser gegossen und um auszukristallisieren, zwei Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 3,23 g (95,22% d.Th.) farblose Kristalle.

DC: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 9:1$

Schmelzpunkt: 162 – 166,5°C

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$): Aufgrund des Amides treten zwei Isomere auf.
 2,49 + 2,81 (2s, je 1,5H); 3,08 + 3,42 (2t, je 1H), 3,65 (s, 3H); 6,43 – 6,6 (m, 4H); 6,72 (s, 1H); 6,88 (s, 1H), 8,31 – 8,59 (b, 2H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$):
 32,08+33,52, 32,36+36,54, 48,91+52,49, 55,92, 113,97, 114,39, 115,43+115,28, 129,44+129,30,
- 10 168,61+168,97.

Beispiel 34:

- 15 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-e] [2]benzazepin-6-on (allgemeine Formel (Ia) mit $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{H}$, $Y_1 = \text{O}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$)

- 20 40,5 g Kaliumhexacyanoferrat (III) (123 mol) und 18 g K_2CO_3 (0,13 mol) wurden in 2,7 l Toluol und 180 ml Wasser gelöst und auf 60°C erwärmt. Dann wurden 9,0 g 6-Brom-3-hydroxy-N-(4-hydroxyphenethyl)-4-methoxy-N-methylbenzamid (allgemeine Formel (Va) mit $R_1, R_3 = \text{H}$, $R_2 = R_4 = \text{CH}_3$, $X_1 = \text{Br}$, $X_2 = \text{H}$, $Z_1 = \text{O}$, $Z_2 = \text{H}_2$) (0,024 mol) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 35 min stark mechanisch gerührt. Das entstandene Polymer über Celite abfiltriert. Die wässrige Phase wurden abgetrennt, die Toluolphase mit gesättigtem NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft.

- 25 Rohausbeute: 5,39 g (60,22% d.Th.) gebliches Öl.

1,8 g wurden über 100 g Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 98:2$).

- 30 Ausbeute: 1,13 g (37,8% d.Th.) farblose Kristalle.

DC: $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 95:5$

Schmelzpunkt: 218–222°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

- 35 1,92+2,48 (dd, 2H); 2,75+3,1 (dd, 2H); 3,34+3,82 (dd, 2H); 3,91 (s, 3H); 4,83 (t, 1H); 5,9–6,0+6,3–6,39 (dd, 2H), 7,11 (s, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$):

- 40 34,00, 36,44+36,58, 48,44, 48,55, 56,31, 89,15, 113,88, 118,55, 122,84, 125,84, 129,35, 145,60,
 146,02, 146,61, 164,57, 192,93

Beispiel 35:

4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-e][2]benzazepin-6,6-propylene glycolketal (allgemeine Formel (Ia) mit R₂ = R₄ = CH₃, X₁ = Br, X₂ = H, Y₁, Y₂ = O-CH₂CH(CH₃)O-, Z₁ = O, Z₂ = H₂)

1g Edukt (12) (0,0026 mol), 50 ml Toluol, 2 ml Propylene glycol und 0,1 g p-Toluolsulfinsäure wurden unter Rückfluß am Wasserabscheider 4 Stunden gekocht. Nach dem Abkühlen wurde Lösung mit NaHCO₃ und H₂O extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingetrocknet.

10 Ausbeute: 0,92 g 79,75% d.Th.

0,9 g Produkt wurden über 50 g Kieselgel chromatographiert. Laufmittel CH₂Cl₂:MeOH = 99:1
Fraktion 1: 0,34 g farbloser Schaum (30,1% d.Th.)

Fraktion 2: 0,19 g farbloser Schaum

15 Fraktion 3: 0,17 g farbloser Schaum

DC: CHCl₃:MeOH = 95:5

Fraktion 1:

20 ¹H-NMR(CDCl₃): 6,95 (s, 1H), 5,38–5,60 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,35–4,10 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (dd, H), 2,85 (dd, H), 2,15–2,35 (m, 2H), 1,70–1,95 (m, 2H), 1,12–1,25 (m, 3H).

Fraktion 2:

25

¹H-NMR(CDCl₃): 0,96–1,1 (m, 3H), 1,18–1,32 (m, 3H), 1,40–1,71 (m, 2H), 1,85 (b, H), 1,90–2,20 (m, 2H), 2,35–2,66 (m, 2H), 2,70–2,82 (m, H), 3,10 (s, 3H), 3,20 (b, H), 3,42–3,81 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 4,02 (m, H), 4,20 (m, H), 4,50 (bd, H), 7,05 (s, H).

30 Fraktion 3:

¹H-NMR(CDCl₃): 0,95–1,1 (m, 3H), 1,20–1,35 (m, 3H), 1,51–1,72 (m, H), 1,82 (b, H), 1,80–2,12 (m, 3H), 2,30–2,68 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,20–3,75 (m, 7H), 3,83 (s, 3H), 3,96–4,15 (m, H), 4,22 (m, H), 4,52 (bd, H), 7,07 (s, H)

35

Beispiel 36:

Narwedin (allgemeine Formel (Ia) mit R₂ = R₄ = CH₃, X₁ = X₂ = H, Y₁, Y₂ = O, Z₁ = Z₂ = H₂)

40 0,35g 4a,5,9,10,11,12-Hexahydro-1-brom-3-methoxy-11-methyl-12-oxo-6H-benzofuro[3a,3,2-

eff[2]benzazepin-6,6-propylenglycolketal (allgemeine Formel (Ia) mit $R_2 = R_4 = CH_3$, $X_1 = Br$, $X_2 = H$, $Y_1, Y_2 = O-CH_2CH(CH_3)O-$, $Z_1 = O$, $Z_2 = H_2$) wurden zu einer Lösung von 0,2 g LiAlH₄ in 20 ml wasserfreiem THF unter Kühlung zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nun wurde mit 20 ml 2n HCl versetzt, 30 min bei 40°C gerührt, mit konz. NH₄OH alkalisch gemacht und 5 mit Ethylacetat (4 x 30 ml) extrahiert. Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen der organischen Phase ergaben 0,21 g gelbliches Öl, das über 15 g Kieselgel mit CHCl₃/MeOH (98:2) chromatographiert wurde: 0,14 g (61,2% d.Th.) Narwedin als farblose Kristalle.
DC: CHCl₃/MeOH (95:5)

10 Beispiel 37:

Reduktion von Verbindung (12) mit L-Selektride zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia) mit $R_2 = R_4 = CH_3$, $X_1 = Br$, $X_2 = H$, $Y_1 = OH$, $Y_2 = H$, $Z_1 = O$, $Z_2 = H_2$.

15 1 g Edukt (12) (0,0026 Mol) wurde in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, anschließend wurden 7,93 ml L-Selektride (0,0079 Mol = 3 Äq.) zugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit 10 ml 2N HCl angesäuert, mit 5 ml NH₄OH neutralisiert und 3 mal mit Ethylacetat extrahiert, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingetrocknet.
Ausbeute: 1,07 g 106,47% d.Th.

20

Produkt wurde mit 50 g Kieselgel chromatographiert, CHCl₃:MeOH = 98:2

Ausbeute Fr. 34-49: 0,31 g

DC: CHCl₃ : MeOH = 95:5

Schmelzpunkt: 75,2-80°C

25

¹H-NMR (CDCl₃): 1,65-1,80 (m, H), 1,95-2,17 (m, H), 2,19-2,38 (dt, H), 2,65 (dm, H), 3,13-3,22 (m, H), 3,15 (s, 3H), 3,70-3,88 (m, H), 3,85 (s, 3H), 4,12 (m, H), 4,70 (b, H), 5,50 (d, H), 5,88 (dd, H), 7,08 (s, H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 29,64, 33,91, 38,01, 48,13, 48,63, 56,12, 60,59, 89,68, 113,47, 117,78, 123,08,

30 126,20, 130,64, 131,90, 144,61, 146,02, 164,94.

Erläuterung der in der vorstehenden Beschreibung verwendeten Abkürzungen:

DiBAI-H: Diisobutylaluminiumhydrid

Red-Al^R: Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumdihydrid

35 Superhydride^R: Lithium-triethylborhydrid

9-BBN: 9-Borabicyclo(3.3.1)nonan

L-Selektride^R: Lithium-tri-sec.-butylborhydrid (Aldrich)

K-Selektride^R: Kalium-tri-sec.-butylborhydrid (Aldrich)

LS-Selektride^R: Lithium-trisiamylborhydrid (Aldrich)

40 KS-Selektride^R: Kalium-trisiamylborhydrid (Aldrich)

- 50 -

Aliquat^R: 3-Methyl-trioctylammoniumchlorid

LM: Lösungsmittel

ML: Mutterlauge

5 THF: Tetrahydrofuran

DMF: Dimethylformamid

EtOAc: Ethylacetat

TsOH: p-Toluolsulfonsäure

RT: Raumtemperatur

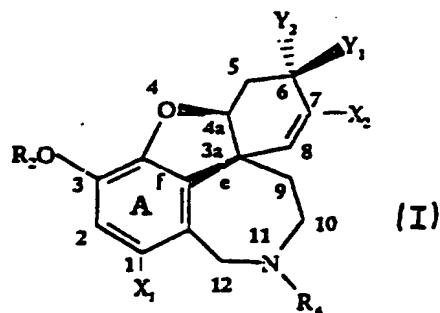
Literatur

- [1] D.H.R. Barton, G.W. Kirby, Proc. Chem. Soc. 392, 1960.
- [2] D.H.R. Barton, G.W. Kirby, J. Chem. Soc. 806, 1962.
- [3] T. Kometani, T. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. 2602, 1969.
- 5 [4] T. Kometani, T. Yamaki, H. Yagi, K. Fukumoto, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 25, 1969.
- [5] T. Kometani, C. Seino, K. Yamaki, S. Shibuya, K. Fukumoto, K. Kigassawa, F. Satoh, M. Hiiragi, T. Hayasaka, J. Chem. Soc. (C), 1043, 1971.
- [6] T. Kometani, K. Yamaki, T. Terui, J. Het. Chem. 10, 35, 1973.
- [7] T. Kometani, K. Shishido, E. Hayashi, C. Seino, T. Kohno, S. Shibuya, K. Fukumoto, J. Org. Chem. 36, 1295, 1971.
- [8] J. Szewczyk, A.H. Lewin, F.I. Carroll, J. Het. Chem. 25, 1809, 1988.
- [9] Edinen Zentar po Chimia Sophia, DE 2945 161 800604, CA. 94, 15945b.
- [10] Edinen Zentar po Chimia Sophia, US 4290862 810922, CA. 95, 212006t.
- [11] R. Vlahov, D. Krikorian, V. Tarpanov, G. Spassov, G. Snatzke, H. Duddeck, H.J. Schäfer, K. Kieslich, Izv. Khim. 20, 59, 1987, CA. 108, 150799e.
- [12] D. Krikorian, R. Vlahov, S. Parushev, M. Chinova, I. Vlahov, H. Schäfer, H. Duddeck, G. Schnatzke, Tetrahedron Lett. 25, 2969, 1984.
- [13] R. Vlahov, D. Krikorian, G. Spassov, M. Chinova, I. Vlahov, S. Parushev, G. Snatzke, L. Ernst, K. Kieslich, W. Abraham, W. Sheldrick, Tetrahedron 45, 3329, 1989.
- 20 [14] K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, Heterocycles 8, 277, 1977.
- [15] K. Shimizu, K. Tomioka, S. Yamada, K. Koga, Chem. Pharm. Bull. 26, 3765, 1978.
- [16] J.P. Yardley, H. Fletcher, Synth. 244, 1976.
- [17] R.L. Edwards, D.V. Wilson, J. Chem. Soc. 5003, 1961.
- [18] S.D. Saraf, Synt. Commun. 13, 7, 1983.
- 25 [19] B. Davis, M. Joullie, WO 8808708 A1.
- [20] T. Kometani, M. Premila, K. Fukumoto, Heterocycles 4(6), 1111-14, 1976.
- [21] Synform 283-94, 1983.
- [22] T. Kometani, K. Yamaki, H. Yagi, K. Futumoto, J. Chem. Soc. C 2601-5, 1969
- [23] R.A. Holton, M.P. Sibi, W.S. Murphy, J.Am.Chem.Soc. 110, 314 (1988)
- 30 [24] W.C. Shieh, J.A. Carlson, J.Org.Chem. 59, 5463-5465 (1994)
- [25] A.B. Smith, S.J. Branca, M.A. Guaciaro, P.M. Wovkulich, A. Kom, Organic Synthesis Coll. Vol. 7, 271.
- [26] A. Hagedorn, D. Farnum, J. Org. Chem. 42, 3765 (1977).

Patentansprüche:

1. Verfahren zum Herstellen von Derivaten des 4a,5,9,10,-11,12-Hexahydro-6H-benzofuro[3a,3,2-ef][2]benzazepins mit der allgemeinen Formel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 5

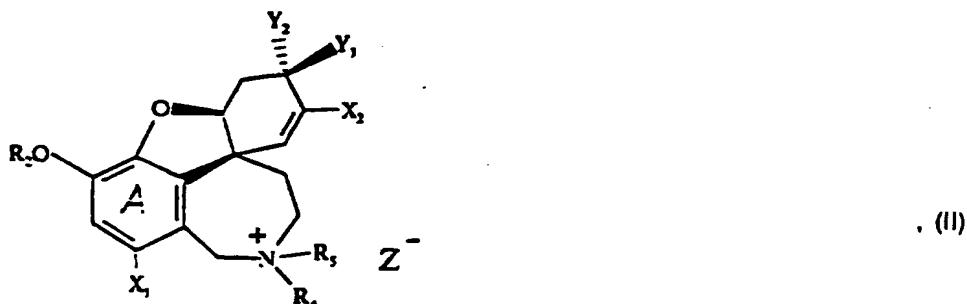
10



15

und

20



25

oder Salzen derselben, worin

30

R_2 , R_4 , X_1 und X_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

35

40

Y₁ und Y₂ entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Araloxalkyl, Formyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder gemeinsam =O (Keton) sind;

A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate substituiert ist;

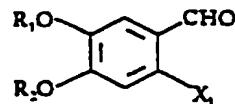
Z⁻ ein Anion einer pharmazeutisch annehmbaren, organischen Säure oder ein anorganisches Anion ist; und

R₅ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alky carbonyl, Aryl carbonyl, Aralkyl carbonyl, Alkyloxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und Aralkylsulfonyl;

dadurch gekennzeichnet, daß man

(A) eine Verbindung der allgemeinen Formel (III)

25 (III)

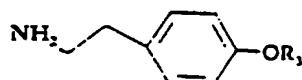


30 worin R₁ und R₂ ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Alkenyl, Aryl, Aryl carbonyl, Aralkyl, Alky carbonyl und Aralkyl carbonyl; und

35 worin X₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod und tertiäres Butyl;

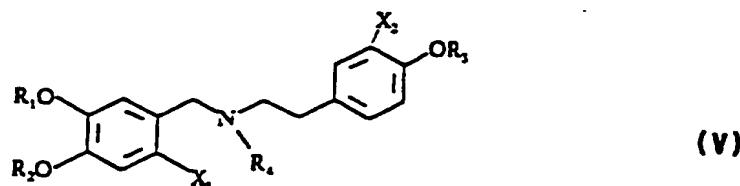
(B) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

40 (IV)



worin R_3 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkoxycarbonyl, wobei die Gruppe gegebenenfalls R_3 durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, zur Verbindung der allgemeinen Formel (V)

5



10

kondensiert und reduziert,

wobei man, falls R_4 Wasserstoff ist, in die Verbindung der allgemeinen Formel (V) gegebenenfalls eine N-Schutzgruppe einführt;

15

- (C) daß man die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (V) oxidativ cyclisiert und
- (D) daß man eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der Y_1 und Y_2 gemeinsam $=O$ (Keton) bedeuten, zur Verbindung der allgemeinen Formel (I) reduziert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die erhaltene Verbindung das quaternäre Ammoniumsatz der allgemeinen Formel (II) ist.

5 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Z^- ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Tartrat, Lactat, Citrat, Acetat, Maleinat, Fluorid, Chlorid, Bromid, Jodid, Sulfat, Phosphat und Chlorat.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 , R_2 und R_3 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl, wobei R_1 , R_2 und R_3 , gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert sind.

10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R_4 und R_5 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl und Aralkylsulfonyl, wobei R_4 und R_5 gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert sind.

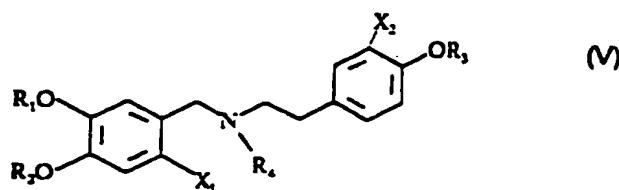
15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß X_1 und X_2 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod und t-Butyl.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß Y_1 und Y_2 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, $=O(\text{Keton})$ und $O-R_6$, wobei R_6 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl, wobei R_6 gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist.
5
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Kondensationsreaktion in einem Lösungsmittel bei Rückflußtemperatur ausführt und entstehendes Wasser abtrennt, und daß man das nach dem Abtrennen des Lösungsmittels erhaltene
10 Kondensationsprodukt (Schiff'sche Base) reduziert.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, LiAlH_4 , L-Selektride, DiBAI, REDAI, K-Selektride, KS-Selektride,
15 LS-Selektride, Superhydride, 9-BBN, Zn/CaCl_2 und Mischungen derselben.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel L-Selektride ist.
20
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß man den Stickstoff in der Verbindung der allgemeinen Formel (V) vor der Oxidation durch Einführen einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Formyl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonat und Arylsulfonyl schützt.
25
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Formylgruppe einführt, indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit der 1- bis 50-fachen molaren Menge Ethylformiat in Gegenwart katalytischer Mengen an Ameisensäure umsetzt.
30
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (V), worin

 R_1 , R_2 und R_3 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl;
35 X_1 Brom ist;
 X_2 Wasserstoff ist; und
 R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl,
40

herstellt, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)

5

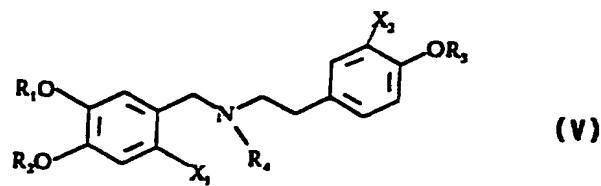


10

worin R_4 CHO und X_1 Wasserstoff bedeutet, mit einem Bromierungsreagenz umsetzt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (V)
- 15

20



25

worin R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Arylcarbonyl, Aralkyl, Alkylcarbonyl und Arylcarbonyl;

- 30 X_1 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod und t-Butyl;

- 35 R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aryloxy carbonyl, Aralkyloxy carbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl; und

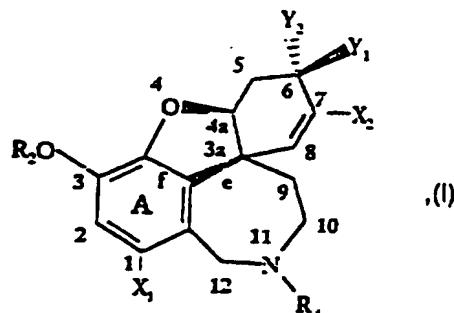
- 40 R_3 Wasserstoff ist;
zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), worin
 R_2 , R_4 und X_1 die oben genannten Bedeutungen haben;
 X_2 Wasserstoff oder Brom ist; und

Y_1 und Y_2 gemeinsam =O (Keton) sind; cyclisiert, indem man mit einer Base und einem Oxidationsmittel umsetzt.

15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Base ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, NaOH, KOH, Pyridin und daß das Oxidationsmittel ausgewählt ist aus $Pb(OAc)_4$, $KMnO_4$, Eisenchlorid, Kaliumferrocyanid und H_2O_2 .
16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß die oxidative Cyclisierung in Gegenwart von Tetraalkylammoniumchlorid, wie Aliquat, Kronenether, Ascorbinsäure, Kupferchlorid oder Trifluoressigsäure oder Mischungen derselben ausgeführt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der Y_1 und Y_2 gemeinsam =O (Keton) sind, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der $Y_1=OH$ und $Y_2=H$ ist, reduziert.
18. Verfahren nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel L-Selektride ist.
19. Verfahren nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) in einem Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dioxan, einem Ether und Tetrahydrofuran auflöst, wobei in der Verbindung der allgemeinen Formel (I)
20. R_2 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, niedriges Alkyl, Aryl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylicarbonyl;
25. X_1 und X_2 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod und t-Butyl;
30. R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Formyl, Aralkyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylicarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl; und worin
35. Y_1 und Y_2 gemeinsam =O (Keton) sind.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man den mit dem Reduktionsmittel gebildeten Komplex durch Zugeben von Wasser und Ammoniumhydroxid zersetzt und das Produkt isoliert.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß (-)Galanthamin als Verbindung (I) aus (-)Narwedin hergestellt wird.
- 5 22. Verfahren zum Monomethylieren einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

10



15

20

worin R_4 Wasserstoff ist;

25

R_2 , X_1 und X_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

25

Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylicarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder gemeinsam =O (Keton) sind;

30

A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate;

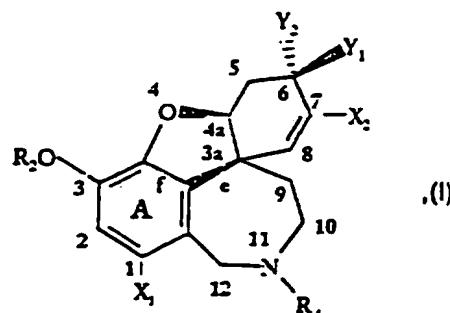
35

40 mit Ameisensäure und Formaldehyd methyliert.

23. Verfahren zum Debromieren einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I),

5

10



worin X_1 Brom ist;

R_2 , R_4 , und X_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcabonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

20

25

Y_1 und Y_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcabonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl, Arylsulfonyl oder gemeinsam =O (Keton) sind;

30

A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate;

mit einer Säure, einer Base und einem Katalysator umsetzt.

35 24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß mit einer Mischung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

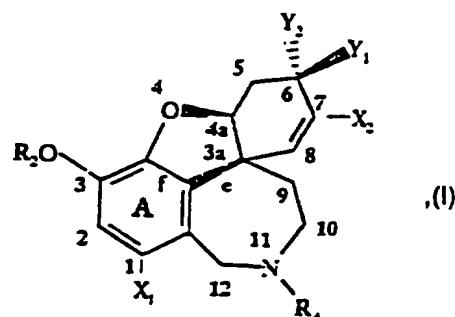
40

- Ameisensäure und Triethylamin
- Palladium/Aktivkohle und
- metallisches Zinkpulver und CaCl_2 in Alkohol

debromiert wird.

25. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (+/-)Bromgalanthamin und (+/-)Epibromgalanthamin, dadurch gekennzeichnet, daß man eine
5 Verbindung der allgemeinen Formel (I)

10



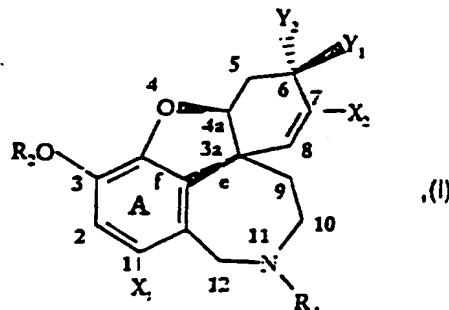
15

worin

- 20 R_2 Alkyl;
 X_1 Brom;
 R_4 CHO;
 X_2 Wasserstoff;
 Y_1 und Y_2 =O(Keton); sind und worin
- 25 A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate;
- 30 mit DIBAL-H reduziert.
26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß man eine racemische Verbindung der allgemeinen Formel (I), in der R_4 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl und Aralkyl, durch Kristallisation mit einer chiralen Säure in die entsprechenden Enantiomeren trennt.
- 35 27. Verfahren nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, daß die chirale Säure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dibenzoylweinsäure, di-p-Toluolytweinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Camphersäure, Campheransäure, Camphersulfonsäure oder Mandelsäure.

28. Verfahren nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, daß die chirale Säure ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus (+)Di-p-Toluoyl-D-weinsäure und (-)Di-p-Toluoyl-L-weinsäure.
- 5 29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)

10



15

worin R_2 , R_4 , X_1 und X_2 entweder gleich oder verschieden sind und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxy, Alkoxy, niedriges Alkyl, das gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, niedriges Alkenyl, niedriges Alkinyl, Aryl, Aralkyl, Aryloxyalkyl, Formyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Aralkylcarbonyl, Alkyloxcarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkyloxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Aralkylsulfonyl und Arylsulfonyl;

25

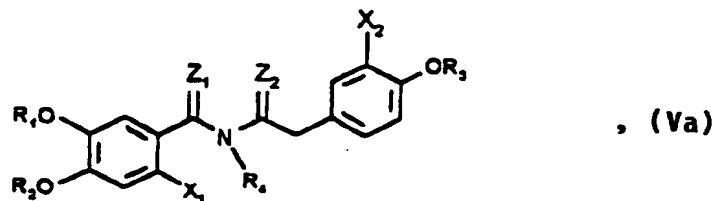
Y_1 und Y_2 gemeinsam =O (Keton) sind; und

A ein Benzolkern ist, der gegebenenfalls wenigstens einfach durch niedriges Alkyl, niedriges Alken, niedriges Alkin, Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Alkyl, das durch wenigstens ein Halogen substituiert ist, Aralkyl, Hydroxy, primäres Amino, sekundäres Amino, tertiäres Amino, Nitro, Nitril, Alkylamino, Arylamino, Aldehyd, Carbonsäure und Carbonsäurederivate;

in ein Ketal oder ein Thioketal überführt, bevor reduziert wird; indem man die Verbindung der allgemeinen Formel (I) mit einer Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Alkohol R_6 -OH und einem Thiol R_6 -SH umsetzt, worin R_6 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Alkenyl, Aryl, Aralkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl und Aralkylcarbonyl, wobei R_6 gegebenenfalls durch wenigstens ein Halogen substituiert ist.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel (Va)

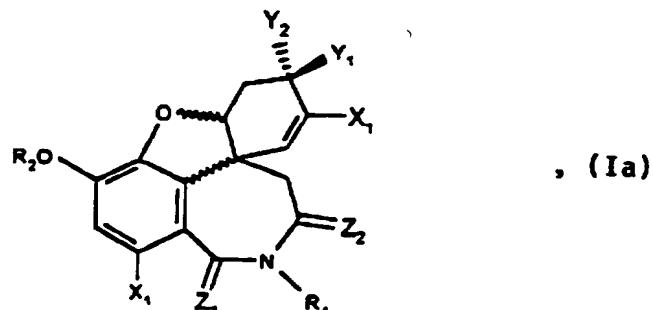
5



10

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und worin Z_1 und Z_2 = O, S, N bedeuten, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ia)

15



20

worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 , X_2 , die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben und worin

25

Y_1 , Y_2 = O und Z_1 und Z_2 = O, S, N bedeuten, oxidativ cyclisiert, anschließend in das entsprechende Ketal oder Thioketal überführt, mit einem Reduktionsmittel reduziert und durch Abspaltung des Ketals oder Thioketals in die entsprechende Verbindung vom Narwidintyp überführt.

30

31. Verfahren nach Anspruch 29 oder 30, dadurch gekennzeichnet, daß zur Bildung des Ketals eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Diolen $R_6(OH)_2$ und Dithiolen $R_6(SH)_2$.

35 32. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Ketal der allgemeinen Formel (I) mit einem Reduktionsmittel reduziert wird.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 bis 32, worin Y_1 und Y_2 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus OR_6 und OR_6O ; X_1 Brom und $R_4 CHO$ ist.

40

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, LiAlH₄, L-Selektride, DiBAI, REDAI, K-Selektride, KS-Selektride, LS-Selektride, Superhydride, 9-BBN, Zn/CaCl₂ und Mischungen derselben.

5

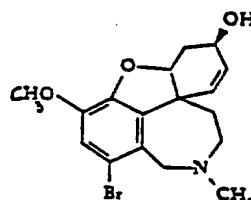
35. Verfahren nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, daß das Reduktionsmittel L-Selektride ist.

- 10 36. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch mit einer Base alkalisch gemacht wird und daß das gewünschte Produkt abgetrennt wird.

- 15 37. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 bis 35, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionslösung mit einer Säure behandelt wird, daß die Lösung mit einer Base alkalisch gemacht wird und daß das gewünschte Produkt abgetrennt wird.

38. Neue Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
a) Bromgalanthamin der Formel

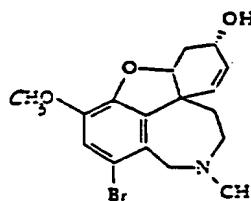
20



25

- b) Epibromgalanthamin der Formel

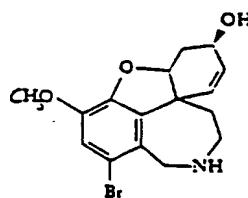
30



35

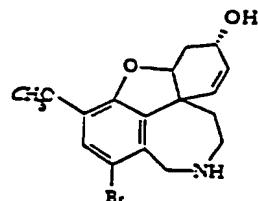
- c) N-Demethylbromgalanthamin der Formel

40



d) N-Demethyl-epibromgalanthamin der Formel

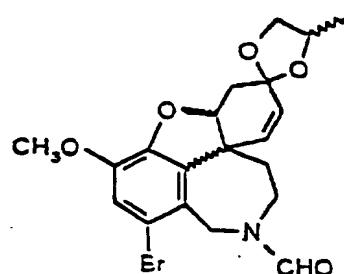
5



10

e) Brom-N-formyl-narwedin-propylenglykolketal der Formel

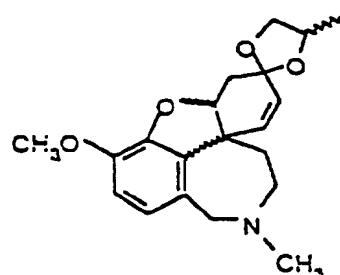
15



20

f) Narwedin-propylenglykolketal der Formel

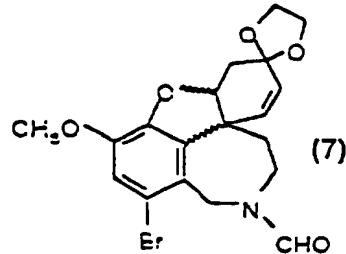
25



30

g) Brom-N-formyl-narwedin-ethyleneglykolketal der Formel

35

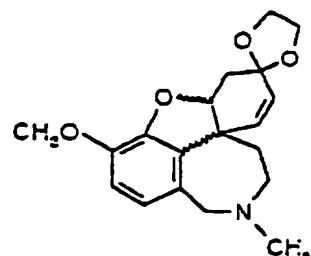


40

- 65 -

h) Narwedin-ethylenglykolketal der Formel

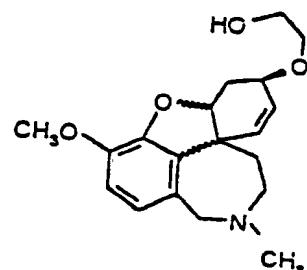
5



10

i) O-(2-Hydroxyethyl)-galanthamin der Formel

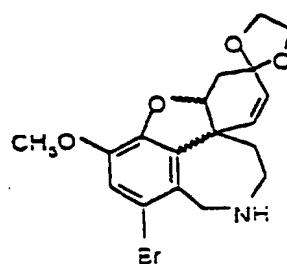
15



20

j) Brom-N-demethyl-narwedin-ethylenglykolketal der Formel

25

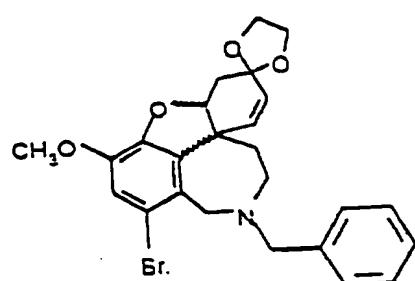


30

35

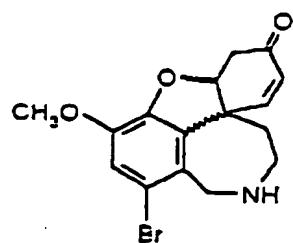
k) Brom-N-benzyl-narwedin-ethylenglykolketal der Formel

40



I) Brom-N-demethylarwedin der Formel

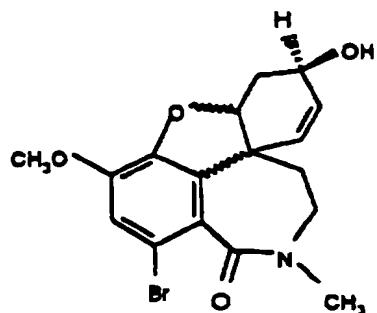
5



10

m)

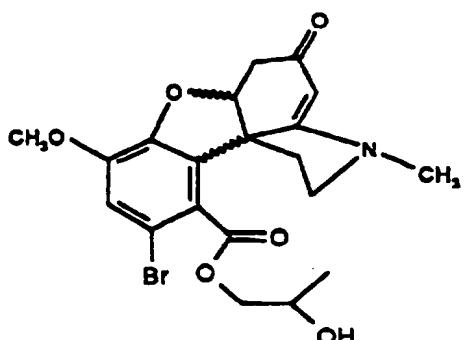
15



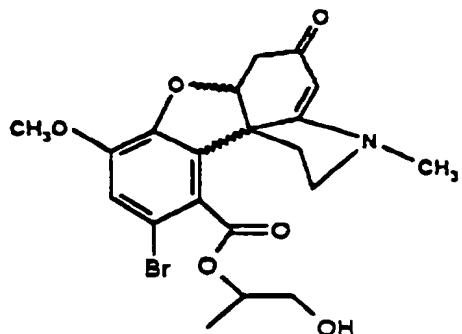
20

n)

25



o)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/AT 95/00208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
**IPC 6 C07B53/00 C07C217/58 C07D491/06 // (C07D491/06, 307:00,
223:00)**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07B C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.59, no.18, 9 September 1994, EASTON US pages 5463 - 5465 WEN-CHUNG SHIEH ET AL 'Asymmetric transformation of either enantiomer of narwedine via total spontaneous resolution process, a concise solution to the synthesis of (-)-galanthamine' see page 5464, right column ---	1,9,10, 17,18
X	TETRAHEDRON, vol.45, no.11, 1989, OXFORD, GB pages 3329 - 3345 R. VLAHOV ET AL 'Synthesis of galanthamine and related alkaloids-New approaches. I.' see page 3330; example b --- -/-	1,38

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

29.01.96

17 January 1996

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/AT 95/00208

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol.25, no.6, 1988, PROVO US pages 1809 - 1811 J. SZEWCZYK ET AL 'An improved synthesis of galanthamine' see page 1809 ---	1,9
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C, no.18, 1969, LETCHWORTH GB pages 2602 - 2605 T. KAMETANI ET AL 'Studies on the synthesis of heterocyclic compounds. Part CCCXV. Modified total synthesis of (+)-galanthamine through phenol oxidation' see page 2603 ---	1,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 21, 22 May 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 152394m, T. KAMETANI ET AL 'Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. DCXXXIV. Studies on the synthesis of analgesics. XLVIII. New synthetic method of tetrahydro2-benzazepine derivatives and syntheses of galanthamine analogs' page 588 ; see abstract & YAKUGAKU ZASSHI, vol.97, no.12, 1977 pages 1353 - 1358 ---	23
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol.10, no.1, 1973, PROVO US pages 35 - 37 T. KAMETANI ET AL 'Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. Part DVII. A synthesis of (+)-norgalanthamine' see page 36, right column ---	22
P,X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol.32, no.1, January 1995, PROVO US pages 195 - 199 J. SZEWCZYK ET AL 'Facile synthesis of (+), (+), and (-)-galanthamine' see page 196 - page 197 -----	1,9,10, 17,18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat	-> Aktenzeichen
PCT/AT 95/00208	

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
**IPK 6 C07B53/00 C07C217/58 C07D491/06 // (C07D491/06, 307:00,
223:00)**

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 C07B C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd.59, Nr.18, 9. September 1994, EASTON US Seiten 5463 - 5465 WEN-CHUNG SHIEH ET AL 'Asymmetric transformation of either enantiomer of narwedine via total spontaneous resolution process, a concise solution to the synthesis of (-)-galanthamine' siehe Seite 5464, rechte Spalte ---	1,9,10, 17,18
X	TETRAHEDRON, Bd.45, Nr.11, 1989, OXFORD, GB Seiten 3329 - 3345 R. VLAHOV ET AL 'Synthesis of galanthamine and related alkaloids-New approaches. I.' siehe Seite 3330; Beispiel b ---	1,38 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipielle oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfunderner Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfunderner Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'A' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17. Januar 1996

29.01.96

Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentantrag 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/AT 95/00208

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd.25, Nr.6, 1988, PROVO US Seiten 1809 - 1811 J. SZEWCZYK ET AL 'An improved synthesis of galanthamine' siehe Seite 1809 ---	1,9
X	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, SECTION C, Nr.18, 1969, LETCHWORTH GB Seiten 2602 - 2605 T. KAMETANI ET AL 'Studies on the synthesis of heterocyclic compounds. Part CCCXV. Modified total synthesis of (+)-galanthamine through phenol oxidation' siehe Seite 2603 ---	1,9
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, no. 21, 22. Mai 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 152394m, T. KAMETANI ET AL 'Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. DCXXXIV. Studies on the synthesis of analgesics. XLVIII. New synthetic method of tetrahydro2-benzazepine derivatives and syntheses of galanthamine analogs' Seite 588 ; siehe Zusammenfassung & YAKUGAKU ZASSHI, Bd.97, Nr.12, 1977 Seiten 1353 - 1358 ---	23
X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd.10, Nr.1, 1973, PROVO US Seiten 35 - 37 T. KAMETANI ET AL 'Studies on the syntheses of heterocyclic compounds. Part DVII. A synthesis of (+)-norgalanthamine' siehe Seite 36, rechte Spalte ---	22
P,X	JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd.32, Nr.1, Januar 1995, PROVO US Seiten 195 - 199 J. SZEWCZYK ET AL 'Facile synthesis of (+), (+), and (-)-galanthamine' siehe Seite 196 - Seite 197 -----	1,9,10, 17,18
1		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.